

# ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

FONDÉES SOUS LE PATRONAGE DE **M. PASTEUR**

PAR

**E. DUCLAUX**

---

COMITÉ DE RÉDACTION

**D<sup>r</sup> CALMETTE**, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;

**D<sup>r</sup> LAVERAN**, membre de l'Institut de France

**D<sup>r</sup> L. MARTIN**, sous-directeur de l'Institut Pasteur ;

**D<sup>r</sup> ROUX**, directeur de l'Institut Pasteur ;

**D<sup>r</sup> VAILLARD**, membre de l'Académie de Médecine.

---

TOME TRENTE-SIXIÈME

1922

AVEC 1 PORTRAIT, 3 PLANCHES ET 1 CARTE

---

PARIS

**MASSON ET C<sup>ie</sup> ÉDITEURS**

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, Boulevard Saint-Germain (6<sup>e</sup>).

QR

1

A475

v.36

1922

PER

2311/11

ANTHONY T. STANLEY

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

1911

# ANNALES

DE

# L'INSTITUT PASTEUR

---

## ÉTUDE DE L'ACTION THÉRAPEUTIQUE DU BISMUTH SUR LA SYPHILIS

par R. SAZERAC et C. LEVADITI.

Les premières observations concernant l'action du bismuth sur certains micro-organismes pathogènes sont dues à Sauton et Robert (1). Ces auteurs ont montré que la poule résiste à l'infection par le *Spirocheta gallinarum*, lorsqu'elle a reçu, à titre préventif, des injections intramusculaires d'émétique de bismuth. Les tentatives de traitement curatif de la spirillose des poules leur ont donné des résultats encourageants, quoique non décisifs. D'autre part, ils ont annoncé des résultats positifs en ce qui concerne l'essai de différents composés du bismuth dans les trypanosomiasés, chez le cobaye, mais sans donner de détails à ce sujet (2).

Nous avons publié précédemment les premières données consécutives à nos propres recherches concernant l'action du bismuth sur la syphilis et la trypanosomiase du Nagana (3).

Nous compléterons ici, par de plus amples détails et par

(1) R. SAUTON et ROBERT, *Ces Annales*, 30, p. 261, 1916. Nous tenons à rendre hommage, ici, à la mémoire de M. R. Sauton, de l'Institut Pasteur, mort au champ d'honneur durant la guerre de 1914-1918.

(2) R. SAUTON et ROBERT disaient dans leur mémoire avoir commencé des expériences concernant l'action du bismuth sur la fièvre récurrente et la syphilis. Malheureusement, leurs résultats sont restés inédits.

(3) R. SAZERAC et C. LEVADITI, *C. R. Acad. des Sciences*, 172, p. 1391 et 172, p. 338; *C. R. de la Soc. de Biol.*, 85, p. 482.

quelques faits nouveaux, l'exposé de nos expériences relatives à la syphilis.

## I. — Expériences sur les animaux.

### A. *Essais de traitement curatif par la voie sous-cutanée ou intramusculaire.*

Dans nos premières recherches, nous avons employé le tartrobismuthate de potassium et de sodium (1). Nous avons d'abord utilisé ce sel en solution aqueuse alcaline, stérilisable par la chaleur (à 120° durant vingt minutes) sans décomposition.

En injection *sous-cutanée* ou *intramusculaire*, le lapin supporte bien, sans diminuer de poids, 50 à 60 milligrammes de tartrobismuthate par kilogramme. La dose de 100 milligrammes par kilogramme provoque un amaigrissement plus ou moins notable, sans toutefois tuer l'animal. La dose de 200 milligr. par kilogramme tue le lapin en deux ou quatre jours.

Administré dans *la veine*, le même corps est beaucoup plus toxique. Déjà la dose de 5 milligrammes par kilogramme provoque l'amaigrissement progressif chez le lapin et la mort après sept à huit jours. 10 milligrammes ont tué le lapin en trois jours et 20 milligrammes en deux jours.

Nous nous proposons de chercher à déterminer, par la suite, la raison d'être de cette différence considérable entre la toxicité par voie sous-cutanée ou intramusculaire, d'une part, et la toxicité par voie intraveineuse, d'autre part. Il est possible que la plus grande inocuité du tartrobismuthate, dans le premier

(1) La chimie des dérivés bismuthiques de l'acide tartrique (tartrates, tartrobismuthates ou bismuthotartrates, tartrates basiques, etc.), n'étant pas encore bien établie, il est possible qu'il se produise, au début, une certaine confusion dans la dénomination des produits de ce genre, utilisables dans la thérapeutique de la syphilis. On a préparé, en effet, plusieurs tartrates de bismuth et d'alcalis qui pourraient être désignés sous le nom de tartrobismuthate ou bismuthotartrate. En ce qui concerne nos expériences, nous avons employé un produit qui renferme, en chiffres ronds, 50 p. 100 de bismuth. Il a été préparé par la méthode de COWLY (*Chemist and Druggist*, t. LXXXII, p. 212, 1913). D'autre part, si l'on recueille le précipité obtenu au cours de cette préparation, au lieu de le dissoudre dans les alcalis, on obtient, après lavage et dessiccation, un produit qui renferme, en moyenne, 55 p. 100 de bismuth et peut être utilisé en suspension dans l'huile. Nous l'avons employé, par la suite, de préférence, dans nos essais thérapeutiques sur l'homme. L'un de nous (Sazerac) reviendra ultérieurement sur la composition exacte de ce corps.



cas, soit due à la fixation momentanée d'une notable partie du bismuth par les tissus. Lorsqu'on dissèque la région voisine du trajet de l'inoculation, on trouve, en effet, dans le tissu conjonctif ou musculaire, un dépôt blanc abondant, provenant de la dissociation du sel de bisinuth.

Chez le lapin, l'injection sous-cutanée de la solution aqueuse de tartrobismuthate à 5 p. 100 ne provoque que rarement une réaction locale, se traduisant par de l'induration. L'injection intramusculaire ne détermine pas de réaction particulière.

Comme races de spirochètes, nous avons utilisé :

a) Un *virus dermatrope*, provenant d'un cas de syphilis primaire humaine, ayant subi de nombreux passages sur le lapin;

b) Un virus de paralytique général, entretenu depuis près de deux ans sur la même espèce animale (*virus neurotrope*).

De plus, nous avons employé le virus de la spirochètose spontanée du lapin (*Spirocheta cuniculi*).

Les animaux ont été traités alors que leurs lésions étaient en pleine évolution et contenaient de très nombreux spirochètes. L'injection a été pratiquée sous la peau et dans les muscles du dos.

EXPÉRIENCES. — A. *Virus dermatrope*. — Lapin 98-B, porteur de nodules scrotaux très riches en tréponèmes, reçoit 0 gr. 100 par kilogramme du sel en solution aqueuse, injecté dans le muscle. Disparition des spirochètes dès le lendemain. La lésion s'améliore dès le second jour et guérit le quatrième jour.

Variations de poids : le 24 mai 1921, 2.931 grammes; le 25, 2.830 grammes; le 26, 2.720 grammes; le 27, 2.740 grammes; le 2 juin, 2.845 grammes.

B. *Virus neurotrope*. — Lapin 32-M. Lésion préputiale et scrotale très riche en spirochètes. Même dose de médicament injecté sous la peau. Disparition des spirochètes et guérison complète le deuxième jour. Absence de récidence après quatre mois.

Variations de poids : le 29 janvier 1921, 3.000 grammes; le 9 février 2.970 grammes.

Mêmes résultats avec le lapin 71-C, ayant reçu 0 gr. 050 par kilogramme sous la peau.

C. *Virus cuniculi*. — Lapin 70-0. Lésions préputiales, très riches en spirochètes. Injection intramusculaire de 0 gr. 100 par kilogramme. Disparition des spirochètes le troisième jour. Guérison complète, sans récidence.

Variations de poids : le 10 mai 1921, 3.050 grammes; le 11, 3.000 grammes; le 13, 2.870 grammes; le 21, 3.080 grammes.

Par la suite, nous avons été conduits à penser que le tartrobismuthate pourrait être employé en *suspension huileuse*, et

nous l'avons injecté, sous cette forme, dans le muscle du dos. La préparation était stérilisée préalablement à 120° durant 20 minutes.

EXPÉRIENCES. — *Lapin 39-B*, P. : 2.970 grammes, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (*virus neurotrope*). Le 20 septembre 1921, injection de la suspension huileuse à 10 p. 100, à raison de 0 gr. 400 de tartrobismuthate par kilogramme dans le muscle du râle. Le 21, spirochètes rares. Le 22, les parasites disparaissent complètement et définitivement. Guérison des lésions le troisième jour.

Variations de poids : le 21 septembre 1921, 2.925 grammes; le 22, 2.920 gr.; le 24, 3.010 grammes; le 24 octobre, 3.260 grammes.

*Lapin 51-B*, P. : 2.700 grammes (*virus neurotrope*). Même injection, même dose. Disparition complète des tréponèmes, le troisième jour. Guérison complète et définitive, le quatrième jour.

Variations de poids : le 20 septembre 1921, 2.700 grammes; le 24, 2.600 gr.; le 28, 2.650 grammes.

En ce qui concerne la *toxicité* du tartrobismuthate en *suspension huileuse*, nous avons observé qu'elle est plus faible, chez le lapin, que la *toxicité* de la solution aqueuse, ainsi que le montrent les résultats suivants :

*Lapin 30-B*, P. : 2.375 grammes, reçoit le 8 octobre 1921, sous forme de suspension huileuse, en injection intramusculaire, 0 gr. 400 de tartrobismuthate par kilogramme.

Variations de poids : le 9 octobre 1921, 2.320 grammes; le 10, 2.325 grammes; le 12, 2.280 grammes; le 22, 2.300 grammes; le 26, 2.400 grammes.

Or, nous avons vu que, sous forme de solution aqueuse, la dose de 0 gr. 200 par kilogramme tue le lapin en deux à quatre jours.

\*  
\* \*

Au point de vue de l'action curative, nous avons encore essayé le tartrobismuthate de potassium et de sodium en mixture aqueuse ou en solution, administrée par la *voie buccale* ou par la *voie anale*. En outre, nous avons effectué des essais de traitement des lésions par une application locale de pommade à base de tartrobismuthate. Ces recherches ont été effectuées en collaboration avec M. Isaïcu.

#### B. Essais de traitement par la voie buccale.

EXPÉRIENCE. — *Lapin 80-03*, P. : 2.030 grammes, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (*virus neurotrope*). — Le 20 juillet 1921, on lui

administre, par la *voie buccale*, 20 cent. cubes de la mixture contenant 20 p. 100 de tartrobismuthate.

Le 21 juillet 1921, tréponèmes nombreux. Nouvelle dose de 20 cent. cubes de mixture. Le 22, tréponèmes nombreux. Le 23 et le 26, même état.

Nous avons obtenu un résultat analogue avec le tartrobismuthate en solution aqueuse, administré par la *voie buccale*.

Quoique encore incomplètes, ces expériences semblent montrer que le sel bismuthique, donné par la *voie buccale*, n'exerce pas d'action notable sur l'évolution de la syphilis chez le lapin.

#### C. *Essai de traitement par la voie anale.*

Nous avons essayé le tartrobismuthate en mixture aqueuse, à 20 p. 100.

EXPÉRIENCE. — Le *lapin* 71-E, porteur de lésions préputiales et anales riches en tréponèmes (virus neurotrope), reçoit, dans le rectum, 10 cent. cubes de la mixture aqueuse. Les tréponèmes disparaissent après deux jours et la lésion semble guérie. Néanmoins, le douzième jour, les lésions préputiales réapparaissent. Celles-ci contiennent de nombreux tréponèmes, le dix-septième jour.

Administré *par la voie anale*, le tartrobismuthate en mixture aqueuse semble donc déterminer la disparition passagère des spirochètes et la guérison momentanée des lésions. Nous poursuivons nos expériences en vue de savoir s'il est possible d'obtenir de meilleurs résultats par la *voie anale*.

#### D. *Essai de traitement par application locale.*

Ces essais ont été faits en dehors de tout autre mode d'administration du sel bismuthique. En applications locales, nous avons employé une *pommade* ayant la composition suivante : tartrobismuthate de potassium et de sodium : 30 grammes, vaseline : 30 grammes, lanoline : 30 grammes.

Nous avons également employé *la poudre* de tartrobismuthate.

EXPÉRIENCES. — Le *lapin* 80-S, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (virus neurotrope), reçoit une application locale de *pommade*, renouvelée le lendemain. Tréponèmes rares le deuxième jour et absence de



tréponèmes le troisième jour. La lésion semble guérie et, *pendant un intervalle de 42 jours*, les parasites ne peuvent être décelés. A ce moment, *récidive* avec apparition de nombreux tréponèmes. Une nouvelle application de pommade produit le même effet temporaire.

Cette expérience, répétée à plusieurs reprises, a donné constamment des résultats analogues. On peut en conclure que l'application locale de pommade à base de tartrobismuthate provoque la disparition des spirochètes pendant un temps assez long (de douze à quarante-deux jours) et la guérison apparente des lésions, suivie de récidive. Il s'agit d'une action thérapeutique superficielle, dont l'application à l'homme, concurremment avec le traitement par injections intramusculaires, pourrait être fort utile. En particulier, les avantages de ce traitement combiné doivent être envisagés *au point de vue de la prophylaxie*.

Nous nous sommes demandé si, à la suite des applications locales de pommade, la race de spirochètes qui provoque la récidive n'est pas devenue résistante à l'action du bismuth (en admettant que le corps actif ait pénétré assez profondément dans les tissus). Mais nous avons déjà vu qu'une nouvelle application de pommade provoque encore chez les animaux ainsi traités la disparition temporaire des tréponèmes. D'autre part, si l'on traite, par la voie intramusculaire, un animal à récidive locale, on constate la même action thérapeutique que chez un animal témoin, porteur de lésions, mais n'ayant pas reçu de pommade. Voici le détail d'une telle expérience.

*Lapin 80-S*, porteur de lésions récidivantes contenant de nombreux tréponèmes, reçoit 0 gr. 400 par kilogramme de tartrobismuthate en suspension huileuse. Disparition totale des parasites, le second jour. Guérison sans récidive.

Avec la *poudre* de tartrobismuthate en applications locales, nous avons fait plusieurs essais, dont le suivant :

*Lapin 4-B*, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes, reçoit une application locale de poudre bismuthique, deux jours de suite. Disparition des parasites le second jour, mais récidive le septième jour.

La poudre de tartrobismuthate agit donc de la même façon que la pommade, mais moins énergiquement.

Des expériences actuellement en cours montreront à quel



point cette application locale de pommade ou de poudre peut exercer une *action préventive*.

\*  
\* \*

Le tratrobismuthate n'est pas le seul dérivé du bismuth qui se montre actif contre la syphilis, chez le lapin. Nous avons encore essayé, à ce point de vue, un certain nombre de composés bismuthiques, et voici les résultats obtenus pour chacun d'eux.

CITRATE DE BISMUTH AMMONIACAL. — En solution dans l'eau, ce sel, administré par voie sous-cutanée, est notablement plus toxique pour le lapin que le tartrobismuthate. La dose de 50 milligrammes par kilogramme tue le lapin en trois à quatre jours, alors que la même dose de tratrobismuthate est tout à fait inoffensive.

Administré au lapin par voie sous-cutanée, ce sel se montre assez actif, comme en témoigne l'essai suivant :

*Lapin 94-B*, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (virus neurotrope), reçoit 0 gr. 015 de citrate de bismuth ammoniacal par kilogramme, en injection sous-cutanée. Deux jours après, on ne trouve plus de tréponèmes. Le troisième jour, on décèle un seul spirochète. Nouvelle injection, ce jour-là, de 0 gr. 20 par kilogramme de sel bismuthique. Disparition totale des parasites, le quatrième jour, sans récidive.

LACTATE DE BISMUTH SOLUBLE. — Nous avons employé ce corps d'abord en injection sous-cutanée et ensuite par la voie buccale.

En *injection sous-cutanée*, chez le lapin, il semble assez actif, mais, dans certains cas, il peut provoquer une escarre dans le voisinage du point d'inoculation. Voici le détail d'une observation.

*Lapin 7-E*, porteur de lésions préputiales riches en spirochètes, reçoit 50 milligrammes de lactate par kilogramme. Quatre jours après l'injection, les spirochètes ont disparu, et les lésions guérissent le cinquième jour. Mais, dès le troisième jour, apparaît une eschare qui n'est pas encore guérie huit jours après.

Variations de poids : le 29 septembre 1921, 2.370 grammes ; le 2 octobre, 2.337 grammes ; le 6, 2.325 grammes ; le 8, 2.225 grammes ; le 10, 2.300 grammes.

Administré *par la bouche*, ce même corps semble également actif. Nous avons observé un cas de guérison assez rapide, par ce mode de traitement, chez un lapin inoculé avec le *virus cuniculi*, porteur de lésions préputiales et scrotales.

Le *lapin* 61 Mc reçoit par la bouche 20 cent. cubes d'une solution de lactate à 5 p. 100, soit 1 gramme de sel. Même traitement les deux jours suivants. Après cinq jours, les tréponèmes avaient disparu et les lésions étaient guéries le septième jour.

Variations de poids : le 28 septembre 1921, 3.235 grammes; le 30, 2 910 gr.; le 3 octobre, 2.995 grammes; le 8, 2.810 grammes; le 13, 2.920 grammes; le 18, 2.950 grammes; le 26, 3.100 grammes.

Nous poursuivons ces dernières expériences.

\*  
\* \*

SOUS-GALLATE DE BISMUTH. — Ce sel a été dissous dans la soude normale, de façon à donner une solution voisine de la neutralité. On obtient ainsi, d'après certains auteurs, un véritable bismuthogallate de sodium. Cette préparation s'est montrée assez active contre la syphilis, mais elle semble assez *toxique*, comme en témoignent les expériences suivantes :

*Lapin* G-9, normal, reçoit 50 milligrammes par kilogramme du sel bismuthique en solution aqueuse, par voie sous-cutanée. Deux jours après, il meurt.

*Lapin* G-14, normal, reçoit 25 milligrammes par kilogramme du même produit, par voie sous-cutanée. Il maigrit progressivement, est pris de tremblements convulsifs de tout le corps au bout de six jours, et meurt huit jours après l'injection, ayant perdu 900 grammes sur 2.400.

*Lapin* 54-B, P. : 2.225 grammes, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (*virus neurotrope*), reçoit 50 milligrammes de produit en injection sous-cutanée. Les tréponèmes disparaissent le lendemain et les lésions guérissent deux jours plus tard, mais l'animal meurt cinq jours après l'injection (P. : 2.090 grammes).

En *suspension huileuse*, le sous-gallate de bismuth paraît moins toxique, tout en étant assez actif contre la syphilis, ainsi que le montre l'essai suivant :

*Lapin* 40-B, porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (*virus neurotrope*), reçoit 50 milligrammes par kilogramme du produit en suspension huileuse. Deux jours après, les tréponèmes disparaissent et les lésions s'améliorent. Guérison, le quatrième jour. Absence de récurrence.

OXYIODOGALLATE DE BISMUTH. — Nous avons essayé ce corps sous forme de suspension huileuse, à la concentration de 10 p. 100, sur le *virus dermatrope*.

*Lapin* 20-O, porteur d'un nodule scrotal contenant de nombreux tréponèmes, a reçu 0 gr. 400 par kilogramme du produit en suspension huileuse, dans le muscle du râble. Deux jours après, les parasites ont disparu et les lésions sont guéries le quatrième jour. L'animal a maigri de 300 grammes. Absence de récive.

L'oxyiodogallate semble donc assez actif, mais peut être plus toxique que le tartrobismuthate.

\*  
\* \*

En comparant les résultats obtenus avec des composés bismuthiques à structure linéaire, tels que le tartrobismuthate et le citrate, et, d'autre part, avec le sous-gallate ou l'oxyiodogallate, qui renferment un groupement cyclique, on est porté à penser que la présence de ce dernier groupement n'est pas de nature à augmenter notablement le pouvoir spirillicide de la molécule dont il fait partie. Nous verrons, par la suite, si le résultat de cette comparaison demeure constant au cours de l'essai des différents dérivés du bismuth, en tant qu'agents antisypilitiques. Notons également que le sous-gallate dissous dans la soude normale (ou bismuthogallate de sodium) paraît être le plus toxique parmi les produits que nous avons essayés. Il est possible que ce fait soit dû à la présence de la fonction phénol.

L'examen des données précédentes et des résultats, déjà acquis, de nos expériences en cours nous donne l'impression qu'un grand nombre de dérivés du bismuth, appartenant aux différentes séries de la classification chimique, doivent être doués d'un pouvoir antisypilitique plus ou moins énergique.

## II. — Essais thérapeutiques sur l'homme.

Parmi les composés du bismuth dont nous avons étudié l'action, le tartrobismuthate nous a paru le mieux indiqué au point de vue de la thérapeutique humaine. Il se montre, en effet, particulièrement stable et relativement peu toxique



en injection sous-cutanée ou intramusculaire, l'injection par voie intraveineuse étant *absolument contre-indiquée*. En outre, son pouvoir antisypilitique semble au moins égal à celui des autres préparations.

Nous avons d'abord pensé que ce corps pourrait être employé en solution aqueuse dans le traitement, par injections, de la syphilis humaine. Mais nous avons reconnu que de telles injections, quoique sans danger, peuvent provoquer de la douleur et une réaction locale, au bout d'un certain temps. Par contre, le même sel, administré en suspension huileuse, par la *voie intramusculaire*, est beaucoup mieux toléré chez l'homme. Il se peut que, sous cette forme, son action soit plus lente, mais nous avons des raisons de croire qu'elle est aussi plus constante, plus profonde et plus durable. Nous avons donc employé *la suspension huileuse* dans nos essais.

Nos observations sont au nombre de cinq (1) : un cas de syphilis à la période primaire, deux cas de syphilis présentant des manifestations primaires et secondaires et deux cas de syphilis tertiaire (2).

OBSERVATION I. — L..., *Syphilis primaire*. — Chancre du sillon balanopréputial contenant de nombreux tréponèmes, adénopathie inguinale, absence de manifestations secondaires. *Le chancre date de 12 jours*. Début du traitement le 20 mai 1921. Neuf injections *intramusculaires* de sel bismuthique (suspension huileuse) à des intervalles variant de trois à six jours. Dose totale, le 15 juillet : 1 gr. 11.

*Résultat*. — Disparition des tréponèmes le troisième jour après le début du traitement. Cicatrisation du chancre le cinquième jour; la lésion diminue rapidement de volume, ainsi que les ganglions inguinaux. Absence totale de manifestations secondaires. La réaction de Bordet-Wassermann, *positive* le 1<sup>er</sup> juin, devient *négative* le 18 du même mois et se maintient telle jusqu'à présent, 14 novembre. Le 15 juillet, soit environ deux mois après le début du traitement, on observe encore une légère induration au niveau de l'ancien chancre. *Absence de récidive pendant les 7 mois d'observation*.

OBSERVATION II. — St..., *Syphilis secondaire*. — Chancre du prépuce, adénopathie inguinale, plaques muqueuses amygdaliennes. Les tréponèmes sont nombreux dans l'accident primitif. Début du traitement le 20 mai. Dix injections intra-musculaires; dose totale : 1 gr. 4 produit actif.

*Résultat*. — Disparition des tréponèmes le cinquième jour (après la deuxième

(1) R. SAZERAC et C. LEVADITI. *C. R. Acad. des Sciences*, 1921, 172, p. 338.

(2) Les malades que nous avons traités nous ont été envoyés par le Dr Louis Fournier, médecin à l'hôpital Cochin, auquel nous adressons l'expression de notre sincère reconnaissance.

injection). Cicatrisation du chancre et des plaques muqueuses le 27 mai (7 jours après le début du traitement). L'adénopathie s'atténue sensiblement et finit par disparaître presque complètement. La réaction de Bordet Wassermann est encore positive le 28 juin. Elle est négative, en dehors de tout nouveau traitement le 27 décembre. *Absence de récédive pendant les 7 mois d'observation.*

OBSERVATION III. — Ich..., *Syphilis secondaire*. — Chancre sous-préputial avec balano-posthite et phimosis. Syphilides papuleuses du front. Spirochètes assez nombreux au niveau des lésions secondaires. Adénopathie. Début du traitement le 20 mai. Huit injections intramusculaires; dose totale : 4 gramme.

*Résultat.* — Disparition des tréponèmes au niveau des papules du front (3 jours après la première injection). Guérison des manifestations secondaires le septième jour. Le phimosis est réductible le troisième jour; le septième jour, cicatrisation complète du chancre. La réaction de Bordet-Wassermann est devenue *négative* au début d'octobre.

OBSERVATION IV. — N..., *Syphilis tertiaire*. — Accident primitif il y a deux ans. Actuellement, *gomme ulcérée du genou et gommès multiples non ulcérées de la jambe droite*, datant d'environ trois mois. Début du traitement le 11 juin. Six injections intramusculaires; dose totale : 4 gr. 5.

*Résultat.* — Diminution progressive de la gomme ulcérée qui, actuellement, est cicatrisée. Guérison complète des gommès non ulcérées dès le dixième jour. La réaction de Bordet-Wassermann est positive le 3 juillet.

OBSERVATION V. — Vi..., *Syphilis tertiaire*. — Accident primitif il y a douze ans. *Syphilides tertiaires serpiginieuses et croûteuses* des lombes et des fesses, occupant une très large surface, datant de trois ans. Début du traitement le 11 juin. Six injections intramusculaires; dose totale : 4 gr. 3.

*Résultat.* — Dès le troisième jour, les lésions se dessèchent. Elles sont presque guéries le treizième jour. Cicatrisation complète le 30 juin (en dix-neuf jours).

COMPLICATIONS. — Chez le premier de nos malades, nous avons constaté une stomatite fuso-spirillaire, localisée au niveau de la dent de sagesse, sans salivation, ni mauvaise haleine. Cette stomatite a guéri à la suite du traitement local au bleu de méthylène. Chez un autre malade (Obs. II), nous avons constaté un liseré gingival, ressemblant au liseré saturnin. Aucune autre complication. Absence d'albuminurie.

A en juger par les observations qui précèdent, le traitement au tratrobismuthate de sodium et de potassium détermine la disparition rapide des tréponèmes des lésions ouvertes et la cicatrisation de ces lésions en quelques jours. Il agit sur l'adénopathie syphilitique primaire et secondaire, et influence favorablement les accidents tertiaires. Dans trois cas (syphilis traitée dès le début) la réaction Bordet-Wassermann, qui était

positive, est devenue négative et s'est maintenue telle pendant sept mois, en dehors de tout autre traitement. Chez aucun de nos malades suivis, nous n'avons constaté de récurrence. Les seuls accidents observés ont été le liseré gingival, qui traduit l'impregnation de l'organisme par le bismuth, et la stomatite.

Le temps écoulé depuis l'application du nouveau traitement est trop court pour que l'on puisse affirmer quoi que ce soit de précis au sujet de la guérison *radicale* de la syphilis par les sels bismuthiques (stérilisation). De longs mois d'observation sont nécessaires pour formuler une opinion définitive à ce sujet. Quoi qu'il en soit, les résultats obtenus autorisent d'ores et déjà l'application de ce mode de traitement.

Les cliniciens suivants ont entrepris de nombreux essais dans toutes les formes de la syphilis : D<sup>rs</sup> L. Fournier et Guénot, Jacquet, A. Marie, Ravaut, Emmery, Thibierge, Hudelo, Milian, Charmeille, Nicolle, de Tunis, etc.

Les docteurs L. Fournier et Guénot viennent de publier les premiers résultats cliniques obtenus dans le traitement de la syphilis par le bismuth (1). Leurs observations sont au nombre de 110. Elles complètent les nôtres, tout en les confirmant.

\*  
\* \*

De l'ensemble de ces recherches, il résulte que le bismuth est un spirillicide d'une activité remarquable, et dont l'action, tant chez l'homme que chez l'animal, est comparable à celle des meilleurs médicaments antisyphilitiques connus. Il semble agir mieux que le mercure et plus profondément, quoique, dans certains cas, moins rapidement que les dérivés arsenicaux les plus actifs. La stabilité *in vitro* des dérivés bismuthiques que nous avons expérimentés est un avantage notable au point de vue de la pratique thérapeutique.

Nous poursuivons l'étude expérimentale du pouvoir antisyphilitique d'un certain nombre d'autres dérivés du bismuth, dans le but de déterminer les relations possibles entre le degré d'activité de ces dérivés et leur constitution chimique.

Dès à présent, il nous est permis de noter que le tartrobis-

(1) L. FOURNIER et GUÉNOT. *C. R. Acad. des Sciences*, 1921, **173**, p. 674.



muthate, dont nous avons plus particulièrement démontré l'efficacité, appartient à un groupe de composés dont la structure moléculaire est relativement simple par rapport à celle de certains dérivés arsenicaux, tels que le dioxydiaminoarsénobenzène, qui peuvent lui être comparés au point de vue de l'activité et du degré de toxicité (par voie intramusculaire). La participation d'un groupement cyclique à fonctions plus ou moins complexes, en vue de constituer une molécule active et relativement peu toxique, dans des conditions déterminées, est assurément superflue dans le cas du bismuth.

Nous espérons pouvoir montrer, par la suite, dans quel sens peut influer, au point de vue de l'activité et de la toxicité, la constitution d'une molécule dont la structure serait analogue à celle de certains dérivés de l'arsénobenzène, mais où l'arsenic serait remplacé par le bismuth. On sait que, grâce à certaines affinités chimiques communes, le bismuth peut être rapproché de l'arsenic et de l'antimoine, au point de vue de la classification et des capacités réactionnelles.

## TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LE BISMUTH

par L. FOURNIER et L. GUÉNOT.

Grâce aux belles expériences de MM. Sazerac et Levaditi, la thérapeutique antisypilitique vient de s'enrichir d'un nouveau « spécifique » : le bismuth. Ces auteurs, en effet, ont mis hors de doute la puissante action curative de ce métal et dans la syphilis expérimentale du lapin et dans la syphilis humaine.

Mais un petit nombre d'essais sur l'animal et sur l'homme, quelque satisfaisants qu'aient été les résultats, ne suffit pas à établir définitivement la valeur thérapeutique réelle d'un procédé ou d'une substance. Aussi MM. Sazerac et Levaditi nous ont-ils confié le soin d'étudier sur un grand nombre de cas l'application du traitement bismuthé à la syphilis humaine, d'en observer les effets cliniques et sérologiques, de formuler la posologie du médicament et enfin de dénoncer les inconvénients ou les accidents qui pouvaient lui être attribués.

A l'heure actuelle, nous avons traité par différents sels de bismuth, principalement par le tartrobismuthate de potassium et de sodium et par des produits voisins en suspension huileuse (1), environ 200 syphilitiques. Les résultats que nous a donnés ce traitement confirment d'une façon absolue ceux qu'avaient obtenus MM. Sazerac et Levaditi et montrent que désormais le bismuth mérite d'être considéré comme un des agents antisypilitiques les plus puissants.

### I. — Action sur le chancre.

Le tréponème disparaît de la surface du chancre parfois dès le lendemain de la première injection, le plus ordinairement après la deuxième; il est rare qu'il persiste après la troisième.

Les petits chancres érosifs se cicatrisent complètement en quelques jours; il faut une à deux semaines pour les chancres

(1) Pour la composition des dérivés bismuthiques employés, voir le mémoire Sazerac et Levaditi, p. 2 de ce numéro des *Annales*.

moyens. Les chancres géants ou ulcéreux persistent vingt et vingt-cinq jours, mais ils perdent rapidement leurs caractères de spécificité pour prendre l'aspect d'une lésion banale, dont la réparation exige évidemment un temps en rapport avec ses dimensions.

L'induration chancreuse et l'adénopathie satellite sont plus rapidement influencées par le bismuth que par n'importe quel autre traitement et disparaissent parfois complètement en quelques semaines. Dans 3 cas nous avons vainement cherché le tréponème dans les ganglions après la troisième injection, c'est-à-dire sept à huit jours après le début du traitement.

OBSERVATION II. — *Rich...*, 6 juin. Grand chancre ulcéreux, très profond, de la face dorsale de la langue; chancre plus petit de la gencive; grosse adénopathie maxillaire bilatérale. Début il y a trois semaines. Tréponèmes constatés. Wassermann *positif*: +++.

*Traitement*. — Du 6 au 19 juin, 1 gr. 50 de tartrobismuthate en 8 injections. Liseré gingival; pas de stomatite.

*Résultats*. — Chancre gingival cicatrisé en dix jours, chancre lingual en vingt jours (très remarquable résultat, vu l'étendue en surface et en profondeur de ce dernier chancre).

2 octobre. Aucun accident secondaire. Wassermann *presque négatif*.

OBSERVATION III. — *Salv...*, cinquante-six ans. 9 juin. Petit chancre du gland, de dix jours environ. Tréponèmes. Wassermann faiblement positif: +.

*Traitement*. — 3 injections de bismuth, à deux jours d'intervalle: 0 gr. 20, 0 gr. 40, 0 gr. 20. Stomatite ulcéro-membraneuse, œdème, adénopathie volumineuse, albuminurie légère; guérison de tous ces accidents en cinq ou six jours.

*Résultats*. — Disparition du tréponème après la première injection. Chancre complètement cicatrisé en cinq jours.

2 juin: Wassermann *négatif*.

OBSERVATION VI. — *Luc...*, dix-neuf ans. 13 juin. Trois chancres balano-préputiaux, adénopathie bi-inguinale. Début: un mois. Tréponèmes. Wassermann: ++++.

*Traitement*. — Du 14 juin au 23 août, 3 gr. 50 de bismuth en 14 injections. Liseré gingival, pas de stomatite.

*Résultats*. — Les tréponèmes disparaissent seulement après la troisième injection; on n'en trouve pas non plus à ce moment dans les ganglions. Chancres complètement cicatrisés le onzième jour. Dans la suite, pas d'accidents secondaires.

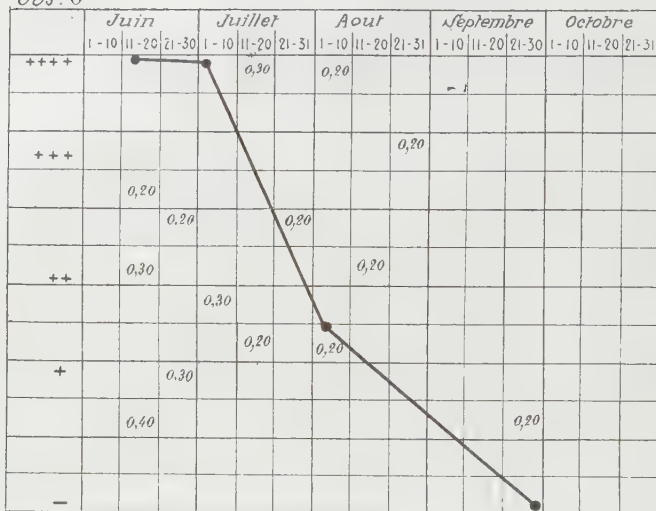
Wassermann: ++++ le 3 juillet; ++ le 1<sup>er</sup> août, — le 30 septembre (courbe 1).

OBSERVATION VII. — *Dub...*, vingt-cinq ans. Chancre de l'anus. Adénopathie bi-inguinale. Début apparent: dix jours. Tréponèmes. Wassermann: +++.

*Traitement*. — Du 18 juin au 23 août, 2 gr. 90 de bismuth en 12 injections. Liseré gingival précoce. Stomatite d'alarme vers la fin du traitement.

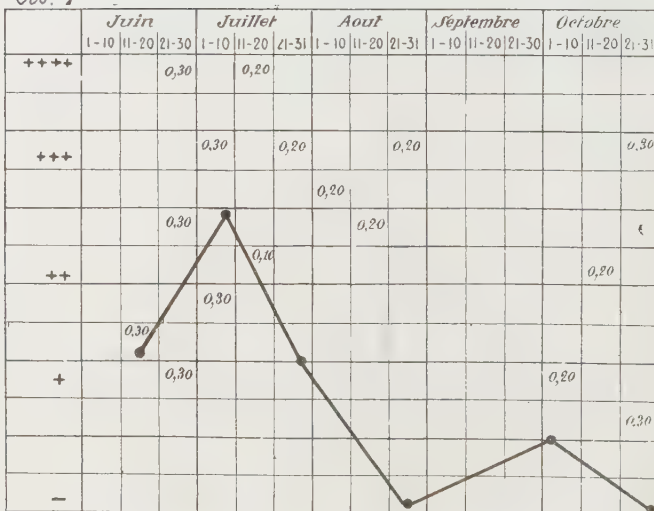


Obs. 6



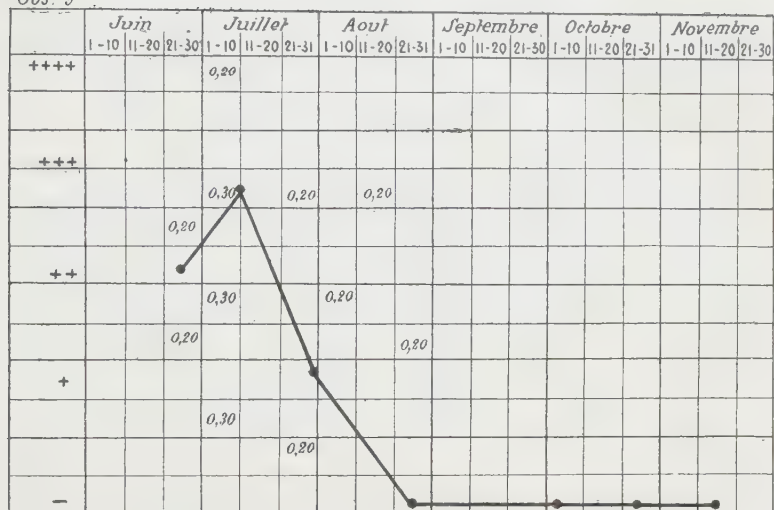
COURBE 1.

Obs. 7



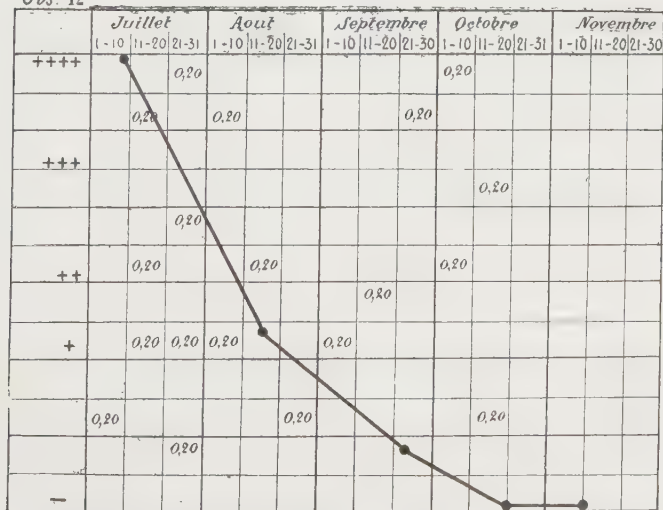
COURBE 2.

Obs. 9



COURBE 3.

Obs. 12



COURBE 4.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la première injection. Chancre cicatrisé en dix-huit jours. Dans la suite, pas d'accidents secondaires.

Wassermann d'abord augmenté (-) ++ le 7 juillet, puis atténué (+ le 29 juillet) et *négatif* le 28 août.

2 octobre : Wassermann suspect. On fait 4 nouvelles injections (1 gr. de bismuth).

30 octobre : Wassermann *complètement négatif* (courbe 2).

OBSERVATION IX. — *Proven...*, vingt ans. 24 juin. Chancre de la rainure, adénopathie bi-inguinale. Tréponèmes. Wassermann + + +.

*Traitement.* — Du 25 juin au 10 juillet, 1 gr. 50 de bismuth en 6 injections. Interruption au traitement pour stomatite, d'ailleurs légère. Du 24 juillet au 28 août : 1 gramme de bismuth en 5 injections.

*Résultats.* — Disparition du tréponème après la première injection. Chancre complètement cicatrisé en quinze jours. Pas d'accidents secondaires.

Wassermann : + + + le 10 juillet ; + le 31 juillet ; *complètement négatif* les 28 août, 2 octobre, 23 octobre, 16 novembre (courbe 3).

OBSERVATION XII. — *Le...*, vingt-deux ans. Chancre herpétiforme du fourreau ; adénite inguinale droite. Début : vingt jours. Tréponèmes. Wassermann : + + + +.

*Traitement.* — Du 10 juillet au 15 août : 2 gr. 20 de bismuth en 11 injections. En septembre, 0 gr. 80 de bismuth en 4 injections ; en octobre, 0 gr. 80.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Chancre complètement cicatrisé le cinquième jour. Pas d'accidents secondaires.

Wassermann : + + le 16 août, presque *négatif* le 22 septembre ; *complètement négatif* le 15 octobre et le 10 novembre (courbe 4).

OBSERVATION XIII. — *Robl...*, trente-quatre ans. Grand chancre crouteux du fourreau (1 cent. X 3 cent.). Adénite inguinale droite. Tréponèmes. Wassermann + + + +.

*Traitement.* — Du 13 juillet au 20 août : 2 gr. 75 de bismuth en 10 injections. Liseré précoce, stomatite légère. Du 23 septembre au 23 octobre : 1 gr. 30 de bismuth en 5 injections.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Chancre rapidement modifié d'aspect ; cicatrisation complète en vingt-cinq jours. Pas d'accidents secondaires.

Wassermann : + + + le 29 juillet ; + le 21 août ; suspect le 23 septembre ; *négatif* le 24 octobre.

Dans tous les cas de chancre syphilitique que nous avons pu soigner régulièrement, les résultats du traitement ont été analogues à ceux des observations ci-dessus, tant au point de vue clinique qu'au point de vue sérologique. Dans quelques autres cas où la négligence des malades n'a pas permis un traitement régulier, nous avons observé une réapparition plus ou moins accentuée de la réaction de fixation. Mais jamais les accidents secondaires n'ont apparu.



Chez deux malades présentant des chancres de moins de huit jours, la guérison a été rapide et le Wassermann, négatif avant le traitement, est resté négatif par la suite.

## II. — Action sur les accidents secondaires.

Les tréponèmes disparaissent des plaques muqueuses après la première ou la seconde injection. Ce sont, comme avec l'arsenic, les plaques buccales qui guérissent le plus rapidement. Nous avons vu se cicatriser complètement en quatre ou cinq jours des plaques en nappe des lèvres, du voile, des piliers, des amygdales.

Les plaques génitales érosives guérissent presque aussi rapidement. Les plaques hypertrophiques s'assèchent en quelques jours, puis se flétrissent et se résorbent en dix à vingt-cinq jours, selon l'importance des tissus de néoformation. Quand le traitement est commencé dès l'apparition de la roséole, celle-ci est arrêtée dans son développement, parfois après une exacerbation de vingt-quatre heures. Cette réaction de Herxheimer peut se manifester aussi au niveau des syphilides papuleuses. La simple roséole s'efface généralement en cinq à dix jours; les papules sont un peu plus longues à se résorber. Nous avons pourtant vu disparaître en quinze jours une éruption miliaire généralisée et des syphilides palmaires, manifestations, on le sait, assez rebelles au traitement spécifique. Par contre, dans un seul cas il est vrai, le relief des papules ne s'est affaissé complètement qu'au trente-cinquième jour, mais depuis quelque temps déjà celles-ci avaient perdu leur coloration spéciale.

Les phénomènes généraux secondaires : céphalées, courbature, douleurs osseuses, etc., ont toujours cédé aux premières injections.

Nous devons une mention particulière à huit de nos malades mis au traitement bismuthé pour des accidents récidivants, malgré un traitement arsenical et mercuriel (l'un d'eux en cinq ans, a reçu plus de 700 injections d'arsenic ou de mercure). Chez tous, les accidents ont guéri normalement. Un malade, syphilitique depuis mai 1919, qui n'était jamais resté plus de six semaines sans accident, n'en a plus présenté depuis le

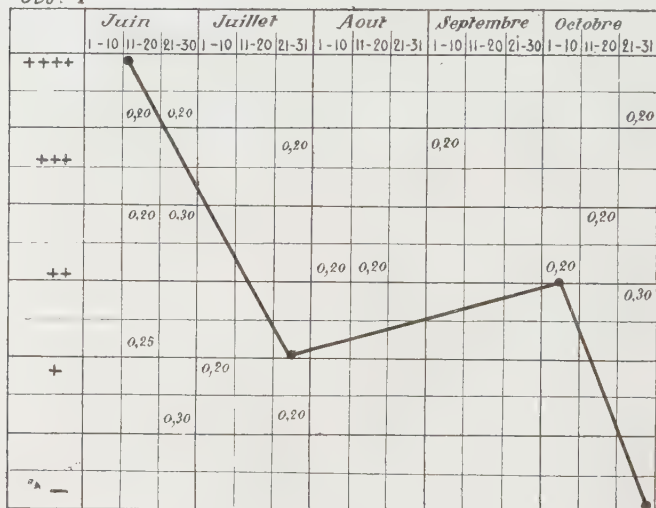
début de juillet (quatre mois), date à laquelle furent faites les premières injections de bismuth.

Nous devons encore signaler un cas de *méningite syphilitique aiguë*, où tous les symptômes : céphalée, raideur de la nuque, Kernig, etc., ont disparu après 3 ou 4 injections, en même temps que, parallèlement, la lymphocytose rachidienne passait de 400 éléments le premier jour à 35 le cinquième jour, à 12 le dixième jour et 7 le quinzième.

OBSERVATION I. — *Legu...*, vingt-trois ans. Gros chancre sous-préputial, chancre du limbe, phimosis; papules disséminées. Adénopathie. Tréponèmes. Wassermann: + + + +.

Traitement. — Du 12 juin au 30 juin : 1 gr. 75 de bismuth en 7 injections.

Obs. 1



COURBE 5.

Interruption à cause de gingivite. Du 23 juillet au 1<sup>er</sup> septembre : 1 gramme en 5 injections; du 4 octobre au 27 octobre : 0 gr. 90 en 4 injections.

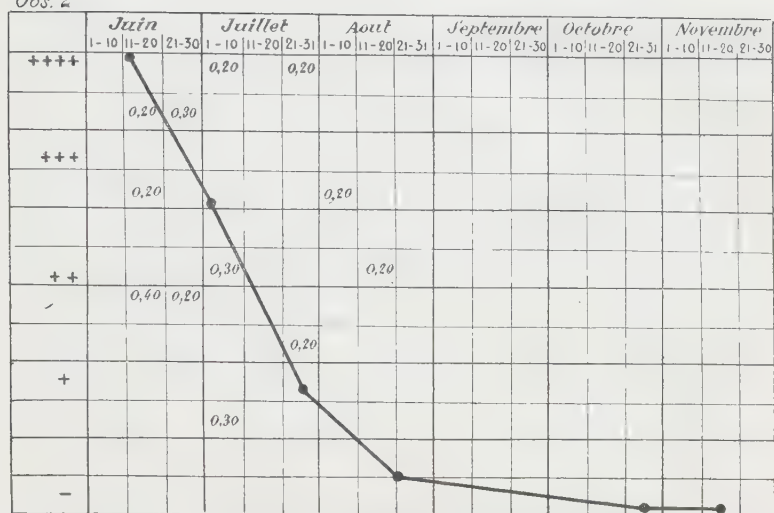
Résultats. — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection, au niveau du chancre et dans les ganglions. Guérison du phimosis et cicatrisation des chancres en treize jours; l'infiltration du prépuce et l'induration de la rainure persistent un mois. Disparition des papules en dix jours.

Wassermann: + le 23 juillet; ++ le 6 octobre; — le 27 octobre (courbe 5).

OBSERVATION II. — *La Pas...*, quarante-huit ans. Chancre ulcéreux du méat; plaques balano-préputiales; quelques papules lenticulaires du tronc et des membres. Tréponèmes. Wassermann: + + + +.

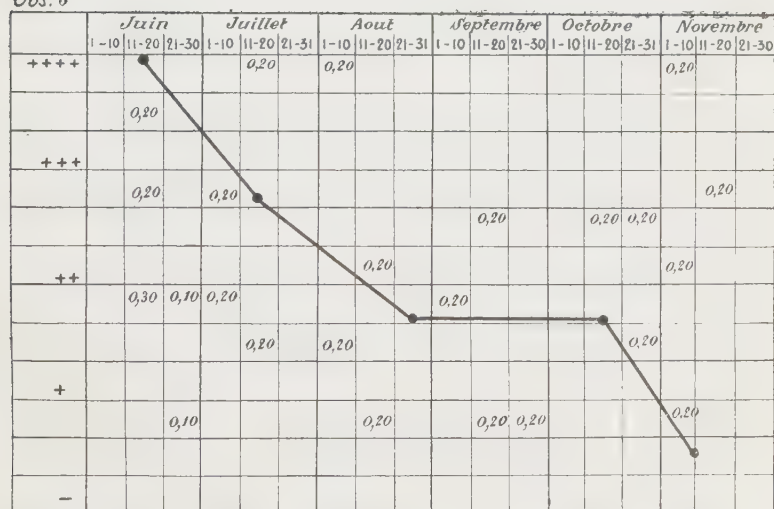
Traitement. — Du 12 juin au 10 juillet : 2 gr. 10 de bismuth en 8 injections;

Obs. 2



COURBE 6.

Obs. 3



COURBE 7.

du 21 juillet au 15 août : 0 gr. 80 en 4 injections. Très fort liseré gingival; légère stomatite n'ayant pas interrompu le traitement.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Disparition des papules en huit jours. Cicatrisation complète du chancre ulcéreux en vingt-trois jours.

Wassermann : +++ le 6 juillet; + le 28 juillet; — les 23 août, 27 octobre, 16 novembre (courbe 6).

OBSERVATION III. — *Fo...*, trente et un ans. Syphilis de trois mois, non traitée. Plaques génito-crurales, condylomes péri-anaux, adénite bi-inguinale. Tréponèmes. Wassermann : ++++.

*Traitement.* — Du 12 juin au 18 juillet : 1 gr. 70 en 9 injections; du 1<sup>er</sup> août au 13 novembre : 3 grammes en 15 injections pratiquées à intervalles irréguliers. Gingivite banale avant le traitement; stomatite de moyenne intensité après la troisième injection. Très forte pigmentation, surtout au niveau des dents cariées.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Epidermisation de toutes les lésions en huit jours; affaissement des condylomes en vingt-cinq jours.

Wassermann : +++ le 4 juillet et le 23 juillet; !++ le 30 août et le 15 octobre; + le 14 novembre (courbe 7).

OBSERVATION V. — *Ver...*, vingt-six ans. Plaques muqueuses du voile et des amygdales, plaques balano-préputiales; accidents survenus malgré un traitement arsenical (4 gr. 05 de néosalvarsan du 24 avril au 7 juin) et un traitement mercuriel (pilules de proto-iodure d'Hg du 10 au 23 juin). Wassermann : ++++.

*Traitement.* — Du 30 juin au 9 août : 2 gr. 30 de bismuth en 9 injections.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Cicatrisation de tous les accidents en onze jours. Pas de récurrence.

Wassermann : + le 27 juillet; — le 7 septembre et 10 octobre; !++ le 16 novembre. (Traitement très insuffisant et interrompu depuis plus de trois mois, va être repris) [courbe 8].

OBSERVATION VII. — *Er...*, trente ans. Syphilis de trois mois non reconnue et non traitée. Plaques opalines des piliers et du voile, syphilides palmaires et plantaires. Céphalée. Wassermann : ++++.

*Traitement.* — Du 2 juillet au 30 août : 3 grammes de bismuth en 13 injections d'abord bi-hebdomadaires, puis hebdomadaires; du 22 septembre au 15 novembre : 1 gr. 60 en 6 injections.

*Résultats.* — Disparition de la céphalée et des accidents buccaux en quelques jours. Disparition des syphilides palmaires en onze jours et des syphilides plantaires en quatorze jours.

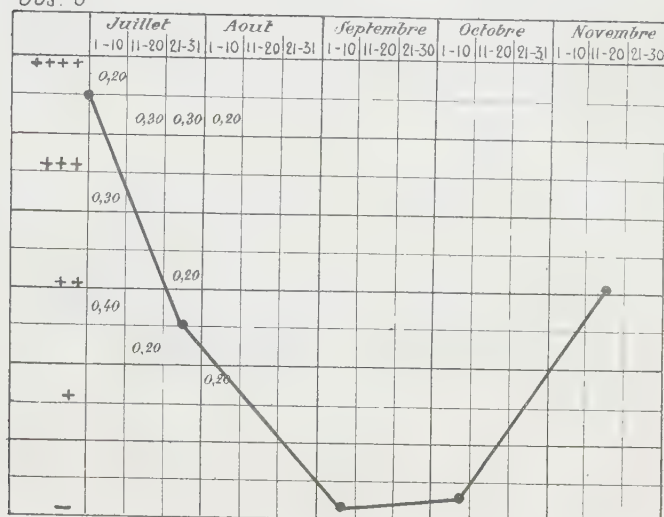
Wassermann : — le 30 août; + le 2 septembre, après trois semaines d'inter-rup-tion du traitement; — les 21 octobre et 18 novembre (courbe 9).

### III. — Action sur la syphilis tertiaire.

Le traitement bismuthé a agi le plus souvent d'une façon remarquablement rapide sur les accidents divers de la syphilis

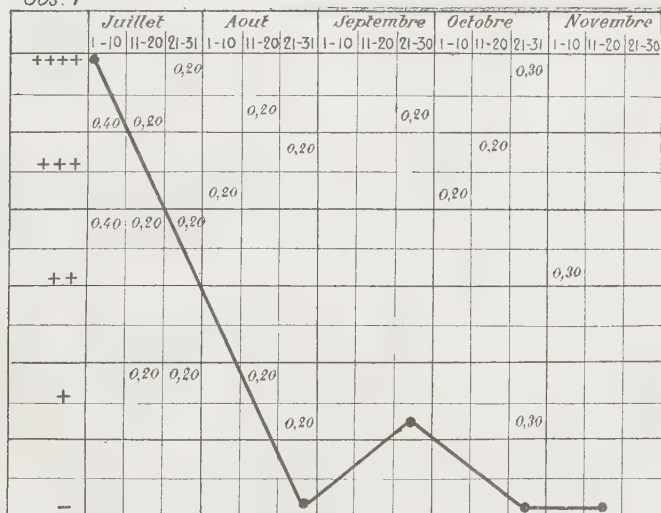


Obs: 5



COURBE 8.

Obs: 7

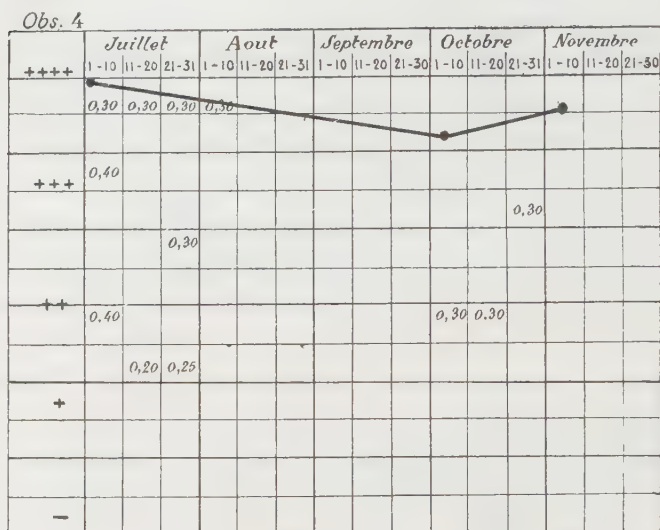


COURBE 9.

tertiaire : gommès, ostéopériostites, vastes placards cutanés ulcéreux, pustuleux et croûteux, etc.; dans quelques cas un peu plus lentement, quoique très nettement, en particulier chez deux malades porteurs d'*ulcérations gommeuses* des membres inférieurs.

Deux cas de *leucoplasie linguale* ont été améliorés, sans disparition des lésions.

Nous ne pouvons encore porter un jugement sur l'action du



COURBE 10.

bismuth dans les syphilis viscérales (aortites, ectasies aortiques) ou nerveuses (tabes, paralysie générale, paraplégies spasmodiques, etc.), les malades n'étant soumis au traitement que depuis un temps trop court.

OBSERVATION IV. — *Lah...*, quarante-trois ans, syphilis en 1918 : traitement mercuriel. — 1<sup>er</sup> juillet : grosse ostéopériostite du radius gauche depuis deux mois, en voie de ramollissement ; aggravation progressive. Périostite tibiale. Wassermann : ++++.

*Traitement.* — Du 1<sup>er</sup> juillet au 1<sup>er</sup> août, 2 gr. 75 de bismuth en 9 injections. Liseré gingival ; pas de stomatite.

*Résultats.* — Amélioration rapide et considérable de tous les phénomènes objectifs et subjectifs ; le malade part pour la campagne.

7 octobre : l'aspect et le volume de l'avant-bras sont normaux ; le malade fait son métier d'emballleur sans aucune fatigue.

Les examens radiographiques pratiqués avant le traitement et le 7 octobre montrent la guérison des lésions par formation d'os compact.

Wassermann reste positif le 7 octobre et le 6 novembre. Le traitement, il est vrai, a été très insuffisant (courbe 10).

OBSERVATION VII. — *Fa...*, quarante et un ans. Syphilis en 1894, jamais soignée. Vaste placard ulcéro-croûteux à bords circinés, occupant la plus grande étendue des régions scapulaire, dorsale et axillaire droite. Wassermann : + + + +.

*Traitement.* — Du 12 juillet au 16 août, 2 gr. 40 de bismuth en 10 injections. Gingivite banale antérieure au traitement, très peu accentuée par celui-ci.

*Résultats.* — Epidermisation complète de toutes les lésions en dix jours ; atténuation rapide des cicatrices.

Wassermann : + + + le 16 août.

OBSERVATION III. — ... Syphilis ignorée. Ulcération gommeuse de la région antéro-interne de la jambe droite ; lymphangite légère. Wassermann : + +.

*Traitement.* — Du 29 juin au 13 juillet : 1 gr. 40 de bismuth en 5 injections. Interruption pour forte stomatite pendant treize jours.

Du 27 juillet au 2 août, 0 gr. 60 en 3 injections ; du 3 septembre au 18 novembre, 2 grammes en 10 injections (une injection par semaine).

*Résultats.* — Cicatrisation de l'ulcération gommeuse en vingt-cinq jours.

Wassermann : + + le 23 septembre ; + le 29 octobre.

#### IV. — Action sur l'évolution de la syphilis et la réaction de Wassermann.

Tantôt rapide, tantôt plus lente, l'action du bismuth sur les accidents en activité est donc indéniable ; elle nous a semblé jusqu'à ce jour assez durable. *En effet, jusqu'ici, aucun de nos malades n'a présenté de nouveaux accidents ; aucun chancre traité avant l'apparition de la roséole, même s'il datait de plus d'un mois, n'a été suivi d'accidents secondaires.* Et si, chez quelques-uns, le traitement a été continué par précaution, il a été suspendu complètement chez quatre d'entre eux depuis trois mois.

Nous avons soigné un homme ayant eu des rapports avec une syphilitique contagieuse (plaques vulvaires) ; il ne présente, deux mois après la contamination possible, aucune lésion, et la réaction de Wassermann est restée négative.

*L'étude de la réaction de Wassermann* montre que l'action cicatrisante superficielle du bismuth s'accompagne d'une action profonde sérologique. Nous n'avons eu à traiter que deux malades porteurs de chancres jeunes, avant l'apparition des

signes sérologiques; la réaction de Wassermann est restée négative après la première série de piqûres, mais les malades n'ont pas encore été revus.

17 chancres ont reçu leur première injection, alors que le Wassermann n'était encore que faiblement ou partiellement positif. Chez 10 de ces malades le Wassermann est actuellement négatif; il est très atténué chez les autres.

Sur 18 chancres avec un Wassermann positif, 6 sont complètement négatifs, presque tous les autres sont atténués. Il est rare que le Wassermann devienne négatif dès la première série de piqûres; le plus souvent il s'atténue peu à peu, pour n'être négatif que du deuxième au quatrième mois.

Aucun des malades traités pendant la période secondaire n'a eu le Wassermann négatif après la première série de piqûres. Il est même de règle qu'à la fin du premier mois il reste complètement positif. Pourtant, dès cette époque, la réaction peut marquer un fléchissement plus ou moins accentué. Ce fléchissement devient général dans la suite, et sur 16 secondaires suivis régulièrement depuis au moins trois mois, 2 seulement ont conservé un Wassermann complètement positif; chez 7 autres il est devenu partiellement ou faiblement positif, et, chez les 7 derniers, il est devenu négatif (une fois dès le second mois, deux fois dans le troisième, deux fois dans le quatrième et deux fois dans le cinquième mois).

Nous ne pouvons tirer encore aucune conclusion de l'étude sérologique dans la syphilis tertiaire.

#### V. — Mode d'emploi et doses.

Les premières injections faites par MM. Sazerac et Levaditi avec des solutions aqueuses de tartrobismuthate de sodium et de potassium ayant été trop douloureuses, c'est le tartrobismuthate insoluble, en suspension dans l'huile d'olive à 40 p. 100, que nous avons surtout employés. Nous nous sommes servi également du citrate ammoniacal en solution aqueuse.

Les injections bismuthées, douloureuses dans le tissu cellulaire sous-cutané, doivent être strictement intramusculaires et faites avec toutes les précautions d'usage que comportent en particulier les injections huileuses. S'il s'agit d'une solution



aqueuse de citrate, il faut également être sûr de n'avoir pas pénétré dans une veine profonde, la toxicité de ce sel étant incomparablement plus grande en injections intraveineuses.

La toxicité des préparations de bismuth a été étudiée par MM. Sazerac et Levaditi; nous n'y reviendrons pas.

Nous avons d'abord essayé d'employer le bismuth, comme l'arsenic, à doses croissantes; mais nous avons bientôt dû y renoncer, les risques de stomatite étant beaucoup trop grands aux doses de 40 centigrammes. Nous conseillons donc de ne dépasser qu'exceptionnellement la dose de 30 centigrammes en une seule piqûre, et encore cette dose sera-t-elle réduite à 20 et même 10 centigrammes chez les malades âgés ou débilisés, et chez ceux présentant une mauvaise dentition.

Il n'est pas encore possible de fixer d'une façon définitive la posologie du bismuth comme agent spécifique. Il nous semble pourtant que, pour une première cure d'attaque, on doit injecter de 2 à 3 grammes dans le mois, soit une moyenne quotidienne de 10 centigrammes. Ceci peut se réaliser pratiquement en faisant, après 2 ou 3 injections à 20 centigrammes, une injection bihebdomadaire de 30 centigrammes. Aucune précaution n'est à réclamer du malade qu'une bonne hygiène buccale.

Après cette première cure, on pourra ou continuer le traitement, mais avec une seule injection hebdomadaire de 20 ou 30 centigrammes, ou suspendre le traitement un mois, pour le reprendre ensuite comme au début. Dans l'un et l'autre cas, on suivra le progrès de la guérison par l'examen du sang, et, bien entendu, le traitement devra être continué jusqu'à la disparition de la réaction positive. Il sera même sans doute prudent de ne pas le cesser dès que le Wassermann sera négatif; mais de toute façon il est nécessaire de vérifier souvent et régulièrement l'état sérologique de chaque malade.

## VI. — Accidents et inconvénients.

Nous avons fait à l'heure actuelle plus de 1.500 injections de bismuth sans avoir observé un seul accident réellement important. Il faut, il est vrai, remarquer que les malades que nous avons traités jusqu'ici présentaient un bon état

général. Sans doute conviendra-t-il d'user de prudence vis-à-vis de malades atteints de lésions viscérales graves, vis-à-vis surtout de ceux dont les fonctions rénales sont profondément altérées.

Si l'on excepte une élévation de quelques dixièmes de degré, qui, dans quelques cas, se produit le lendemain de l'injection, et s'accompagne d'un peu de fatigue et de courbature, on n'observe aucune réaction générale au cours du traitement.

Après quelques injections, apparaît une polyurie de moyenne intensité (2 litres, 3 litres), ordinairement de courte durée. Rarement les urines contiennent une petite quantité d'albumine le lendemain de l'injection. La teneur du sang en urée est restée normale dans les quelques cas où la recherche en a été pratiquée. Les fonctions digestives ne sont en aucune manière troublées; seul un tabétique, ayant reçu 6 injections, a été atteint d'un ictère catarrhal, à évolution bénigne, qui n'était d'ailleurs peut-être nullement dû au bismuth.

Un assez grand nombre de malades maigrissent un peu au cours du traitement, pour reprendre ensuite rapidement leur poids normal.

En raison des opacités cornéennes signalées par M. Balzer sur un des animaux intoxiqués par le bismuth, nous avons fait examiner par M. Cantonnet un certain nombre de malades au cours ou à la fin de leur traitement; dans aucun cas la moindre altération de l'œil n'a été observée.

*Aux doses où nous l'avons administré, le bismuth s'est donc montré dépourvu de toxicité.*

Le traitement présente toutefois des inconvénients de deux ordres, les uns locaux, tenant aux injections mêmes, les autres dus à la localisation du bismuth sur la muqueuse buccale.

Les injections intramusculaires de tartro-bismuthate en suspension huileuse sont ordinairement bien supportées par les malades. Quelques-uns accusent cependant des douleurs vives pendant deux ou trois jours après la piqûre. Parfois il se produit même une réaction locale assez intense, avec rougeur et gonflement; mais ceci surtout chez les malades subissant le traitement ambulatoire, et qui ont marché plus ou moins longtemps immédiatement après l'injection.

Chez 2 ou 3 malades nous avons noté la production, au

niveau de quelques injections, de kystes contenant un liquide filant et huileux.

Mais tous ces accidents locaux sont vraiment peu importants, et se terminent par résorption complète.

L'inconvénient le plus fréquent du traitement est l'*imprégnation de la muqueuse buccale par le bismuth*, et la *stomatite* qui la complique souvent, si l'on n'y veille avec attention.

Presque tous les malades présentent, après quelques injections, un liséré noirâtre du rebord gingival, fort semblable au liséré saturnin, et accompagné le plus souvent, d'une légère tuméfaction à ce niveau. Ce liséré est tantôt partiel, plus marqué d'un côté ou au niveau de certaines dents, tantôt festonnant assez régulièrement les arcades dentaires.

La teinte bleu noirâtre s'accuse d'ordinaire très fortement au niveau des mauvaises dents et des chicots.

Dans quelques cas on voit apparaître, à la face interne des joues et des lèvres, une ou plusieurs taches noires sans tuméfaction notable de la muqueuse ; parfois aussi la langue tout entière prend une légère teinte bleuâtre, surtout accusée sur le dos et sur les bords.

Cette imprégnation bismuthique de la bouche, qui, malheureusement, est assez persistante, peut ne s'accompagner — quand la dentition est bonne et les règles de l'hygiène buccale bien observées — d'aucune manifestation inflammatoire. Mais, dans le cas contraire, on voit souvent se produire une véritable stomatite présentant une certaine analogie avec la stomatite mercurielle, du moins dans ses formes légères ou moyennes.

On voit ici aussi apparaître les gingivites partielles, les « stomatites d'alarme », telles que les a décrites le professeur Fournier : gingivite rétromolaire, gingivite médiane inférieure, gingivite périphérique au niveau des dents cariées ou des chicots, stomatite génienne atteignant la muqueuse de la joue, le plus souvent au niveau de la dernière grosse molaire, quelquefois aussi au niveau des dents cariées.

Ces stomatites sont et restent le plus ordinairement très légères et très bénignes ; nous avons toujours, il est vrai, dès leur apparition, suspendu pour quelques jours ou modéré le traitement. Dans quelques cas cependant où les doses injectées d'emblée avaient été un peu fortes (0 c.c. 40), nous avons

observé des formes plus intenses, avec production, sur les gencives et la muqueuse des joues ou des lèvres, d'érosions et d'ulcérations couvertes d'un enduit diphtéroïde, grisâtre, avec œdème assez prononcé et adénopathie; chez un malade ces lésions étaient localisées du côté droit, côté du décubitus habituel.

Dans ces cas, le malade n'accuse plus seulement, comme dans les formes légères, un peu d'agacement des gencives, mais de véritables douleurs, bien moindres cependant que celles de la stomatite mercurielle. L'haleine n'a jamais la fétidité caractéristique de celle-ci; nous n'avons observé qu'une salivation très modérée; enfin les phénomènes généraux, fièvre, courbature, anorexie, soif, insomnie, etc., n'ont jamais présenté, chez aucun de nos malades, d'importance réelle et ont disparu en quelques jours, parallèlement à la guérison rapide des lésions buccales. *Aucun de nos malades atteints de stomatite n'a eu d'albuminurie notable.*

Somme toute, *la stomatite bismuthique, que provoque le traitement tel que nous l'avons appliqué, a toujours été très bénigne.* Assez fréquente à l'hôpital, très rare chez les malades de la ville, ses causes principales sont la carie dentaire et l'absence de soins hygiéniques de la bouche.

Elle reconnaît donc les mêmes conditions pathogéniques que la stomatite mercurielle et l'examen bactérioscopique montre qu'elle est, comme celle-ci, due le plus ordinairement et principalement à une *infection fuso-spirillaire*.

Dans l'enduit diphtéroïde qui recouvre les érosions ou les ulcérations, l'association fuso-spirillaire est souvent pure, parfois aussi mêlée à des cocci ou à d'autres espèces bactériennes, quand les lésions sont un peu profondes.

La salive des malades contient du bismuth, mais sous une forme (probablement du sulfure) dépourvue de propriétés spirillicides.

L'application de tartrobismuthate en poudre, que nous ont conseillée MM. Sazerac et Levaditi, suffit à faire disparaître l'infection fuso-spirillaire et à guérir la stomatite; divers antiseptiques, le bleu de méthylène, les lavages fréquents à l'eau oxygénée, et surtout les applications des composés arsenicaux au niveau des lésions, sont aussi à ce point efficaces qu'il



nous a été possible dans quelques cas de voir guérir la stomatite malgré la continuation des injections de bismuth.

Il est néanmoins préférable d'espacer les injections et d'en diminuer les doses dès qu'apparaît une « stomatite d'alarme ».

D'ailleurs, dans la plupart des cas, les soins préalables de la bouche et des dents et une bonne hygiène buccale suffisent, nous le répétons, à prévenir tout accident inflammatoire.

## VII. — Élimination du bismuth.

Grâce à la sensibilité du réactif de Léger, heureusement modifié par notre interne en pharmacie M. Aubry, qui substitue la quinine à la cinchonine dans la solution iodurée, la recherche du bismuth est facile, puisqu'il peut être décelé en solution au 1/600.000.

Chez nos malades en traitement, MM. Aubry et Démelin ont retrouvé le bismuth dans le *sang*, le *liquide céphalo-rachidien* (méningite aiguë, tabes); ils ont constaté son élimination par la *salive*, la *bile*, les *fèces*, la *sueur*, l'*urine*.

L'élimination par l'*urine* est surtout importante à observer : elle commence à se produire de dix-huit à vingt heures après l'injection, et se prolonge jusqu'à vingt et trente jours après un traitement moyen (2 gr. à 2 gr. 50).

L'élimination du bismuth par les urines s'accuse, dans la plupart des cas, par la production d'un dépôt noir assez abondant s'attachant aux parois du bocal. L'analyse de ce dépôt, faite par M. Aubry, a montré qu'il s'agissait de sulfure de bismuth.

Ce n'est point au moment de l'émission que se fait la précipitation de sulfure de bismuth, mais plusieurs heures après; elle est, nous semble-t-il, attribuable à la fermentation des urines. En effet, nous avons, avec M. Schwartz, réparti en trois tubes et fait stériliser, peu après son émission, de l'urine d'un malade en traitement; dans l'un des tubes, débouché et exposé à l'air, le dépôt s'est formé le lendemain; il s'est aussi produit, et plus rapidement, dans un second tube ensemencé avec de l'urine d'un bocal où le précipité de sulfure de bismuth s'était formé; enfin dans le tube témoin l'urine est restée indéfiniment claire et sans dépôt noir.

Nous ne savons pas sous quelle forme, décomposable par la fermentation, s'élimine le bismuth. Notons seulement que notre élève M. Démelin a trouvé très souvent, dans les urines présentant le dépôt noir, une grande quantité d'indol.

Nous n'avons pas eu l'occasion de soumettre au traitement bismuthé des malades atteints de néphrite ; il est possible que des lésions rénales, même légères, entraînent une imperméabilité plus ou moins prononcée pour le bismuth. Chez de tels malades les injections devront être faites avec la plus grande prudence.

### Conclusions.

Les différentes préparations de bismuth que nous avons employées en injections intramusculaires à la dose moyenne de 20 à 30 centigrammes par injection et à la dose totale de 2 à 3 grammes pour une série de 10 à 12 injections, en un mois environ, se sont montrées dépourvues de toxicité véritable et n'ont amené chez aucun de nos malades d'accident important.

Les inconvénients du traitement sont :

1° Quelques phénomènes réactionnels au niveau des piqûres ;

2° L'imprégnation à peu près constante de la muqueuse buccale, se traduisant par un liseré gingival, parfois des plaques géniennes noires et une teinte légèrement bleutée de la langue, et s'accompagnant dans quelques cas d'une stomatite bénigne, facilement évitable et facilement curable.

Le bismuth peut être retrouvé dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ; il s'élimine par les urines, les fèces, la bile, la salive, la sueur.

Le bismuth est un agent antisypilitique des plus énergiques. D'une part il exerce une action rapide et durable sur la plupart des manifestations de la syphilis, et tout particulièrement sur les manifestations contagieuses, d'où sa valeur considérable au point de vue de la prophylaxie sociale.

D'autre part le traitement bismuthé produit dans presque tous les cas une atténuation marquée et même la disparition

complète de la séro-réaction positive après la première, ou surtout après la deuxième série d'injections.

Des observations nombreuses et longtemps prolongées pourront seules montrer si le bismuth est capable de guérir totalement et définitivement la syphilis. Les faits que nous avons observés nous font penser que MM. Sazerac et Levaditi ont découvert dans le bismuth une arme des plus puissantes contre le fléau syphilitique.

**NOTE CONCERNANT LE TRAITEMENT  
DES SYPHILIS NERVEUSES  
PAR LE TARTROBISMUTHATE DE SOUDE  
ET DE POTASSE**

par A. MARIE et M. FOURCADE.

MM. Sazerac et Levaditi ont préconisé le tartrobismuthate de soude et de potasse dans le traitement de la syphilis.

Avec ce produit nous avons traité 20 cas de syphilis nerveuse : 10 cas de paralysie générale classique, chez des hommes de trente-six à quarante-six ans, cas très avancés et parvenus à la troisième période ; 10 cas de syphilis des centres nerveux et de la moelle (gommès cérébrales, artérites, myélites transverses, tabéto- P. G., pseudo- P. G. et états démentiels par syphilis cérébrale).

Dans un cas l'affection organique était compliquée d'un délire polymorphe chez un homme de quarante-six ans, paraplégique ; dans un autre il y avait affaiblissement démentiel chez un homme de quarante-huit ans, hémiparétique ; deux aphasies par gomme probable de la région sylvienne ; deux hémiparétiques par artérite spécifique ; deux tabéto- P. G. ; un tabes simple chez la conjointe de l'un des cas précédents ; enfin un ménage de spécifiques à manifestations nerveuses : chez l'homme, diplopie avec troubles oculo-pupillaires, irritabilité psychique avec activité incohérente et gomme ancienne de la voûte palatine ; chez la femme, tabes auditif fruste et troubles oculo-pupillaires.

La série des paralytiques généraux comportait quelques malades internés à l'asile Sainte-Anne, où nous les avons soumis au traitement, mais nous ne pouvons en donner encore aucun résultat net et biologiquement confirmé, le traitement ayant été appliqué trop récemment. Dans tous ces cas la réaction de Bordet-Wassermann était positive soit dans le liquide céphalo-rachidien, soit dans le sang.



La technique employée a été la même : 1 c. c. 1/2 en injection intramusculaire tous les cinq jours, jusqu'à concurrence de 20 piqûres, ce qui représente environ 3 grammes de sel pour chaque malade. Chez les paralytiques généraux à état général fléchissant, nous avons réduit la dose de moitié.

Aucun accident ni incident n'a été constaté au cours du traitement. Seule l'apparition d'un léger liséré gingival nous a paru devoir lui être imputable. Une certaine sensibilité de la bouche et des glandes parotides salivaires et sublinguales sont à mettre sur le compte de l'élimination du bismuth, mais on ne saurait voir là des signes d'intoxication susceptibles de faire suspendre le traitement, pas plus que pour la stomatite mercurielle.

Le résultat a paru nul chez les *paralytiques généraux* qui étaient en pleine période d'état, quand nous avons commencé le traitement. Trois sont morts de cachexie paralytique à marche rapide, sans que le traitement parût avoir une action utile ou nuisible, deux autres restent dans un état mental et physique très précaire, bien que pouvant se lever après une période de gâtisme avec eschares (celles-ci sont en voie de cicatrisation). La fréquence de telles rémissions relatives, en dehors de tout traitement, nous empêche d'y voir un avantage au compte du bismuth. Chez plusieurs malades la réaction au traitement par le bismuth réveilla des épisodes mentaux (irritabilité, confusion hallucinatoire, excitation).

Sur les *démences délirantes* le résultat paraît plus frappant et un malade semble en avoir retiré un bénéfice réel. L'état général s'est en effet considérablement amélioré, les idées délirantes se sont atténuées, en même temps qu'on constatait un relèvement appréciable du niveau intellectuel et une amélioration de l'hémiplégie.

Dans la *démence simple*, l'état physique s'améliore, et en particulier les phénomènes paraplégiques, en même temps que l'affaiblissement intellectuel semble rétrocéder.

Aucun phénomène d'intoxication n'ayant été constaté sur nos malades, bien que l'état général de certains d'entre eux fût des plus précaires, il y aurait intérêt à tenter des traitements plus énergiques, en rapprochant les piqûres et en augmentant les séries.

La réaction de Bordet-Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien n'a été influencée dans aucun cas.

La présence du bismuth dans les urines a pu être constatée. La teinte brune de certaines urines permet d'y prévoir la présence du médicament; elle apparaît en général vers la sixième piqûre. Des maux de tête et des vertiges ont été signalés, mais ils sont supportables et ne persistent pas si le rein est perméable.

Les irradiations, sensibles au niveau des gencives et des dents, ainsi qu'au niveau des glandes salivaires, paraissent en rapport évident avec l'élimination du bismuth par la bouche. Elles rappellent ce qui se produit avec le mercure et impliquent des précautions analogues contre la gingivite.

Au demeurant, l'emploi des bismuthates, si favorables dans les syphilis initiales, comme l'ont pu établir MM. Sazerac et Levaditi, Fournier et Guénot, nous semble également précieux dans les cas de syphilis centrale (neurotropes selon notre hypothèse), *à la condition qu'il s'agisse de manifestations localisées, plutôt que des syphilis diffuses du type P. G. avancées.*

Les gommès des centres nerveux, les artérites et certaines névrites paraissent rapidement influencées. Après cinq ou six piqûres et lorsque apparaît le bismuth dans les urines, il semble que les parties antérieurement touchées par l'infection soient sensibilisées par le médicament, en ce sens que les douleurs fulgurantes reparaissent, ainsi que les céphalées et les douleurs ostéocopes, pour s'amender rapidement ensuite. De même se réactivent parfois certains syphilomes muqueux ou cutanés, certaines cicatrices même du chancre primitif, qui se soulignent et deviennent prurigineuses temporairement chez de très anciens spécifiques.

Il apparaît dès à présent qu'un contraste s'établit entre les paralytiques généraux purs et les autres syphilis anciennes des centres nerveux. A ce point de vue, le bismuth paraît se comporter comme le novarsénobenzol et le mercure; il ne semble pas modifier le Bordet-Wassermann du liquide céphalo-rachidien, bien qu'il améliore nettement le Bordet-Wassermann sanguin.

Bien entendu cette première impression, d'une moindre vulnérabilité du spirochète neurotrope des paralytiques généraux au bismuth, ne saurait détourner d'un essai prolongé de ce

traitement. Nos premières applications dans ce sens n'ont pu encore donner de résultats décisifs dans la périméningo-encéphalite diffuse. Il resterait à tenter le traitement au bismuth à la période préparalytique et dans le tabes ascendant, à une époque de la maladie et dans des conditions où l'on puisse espérer atteindre le spirochète, avant qu'il n'ait forcé les défenses cérébrales et opéré des destructions irréparables. Ce serait plutôt la prophylaxie de la paralysie générale que son traitement.

A l'appui des considérations qui précèdent, nous nous bornons à résumer ici deux observations de syphilis des centres nerveux influencés par le traitement au bismuth, nous réservant de revenir plus tard sur la thérapeutique bismuthée de la syphilis.

OBSERVATION I. — *M. Lar...*, quarante-six ans, démence par syphilis cérébrale.

1<sup>er</sup> juillet, réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang ; le malade a été traité par toutes les méthodes. Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Inégalité pupillaire ; myosis ; signe d'Argyll. Tremblements des membres et de la langue. Léger embarras de la parole. Parésie des membres inférieurs ; démarche titubante. Arthrite ankylosante du genou gauche et du poignet droit. Affaiblissement global des facultés intellectuelles. Euphorie niaise combinée à un délire polymorphe, avec prédominance des idées de persécution ; préoccupations hypocondriaques et syphilophobie.

Début du traitement le 4 juillet 1921 : 0 gr. 15 tous les cinq jours ; 20 piqûres.

Le 8 octobre la série est terminée. On constate : amélioration de l'état général et engraissement, disparition de la parésie des membres inférieurs ; le malade peut s'habiller seul, marcher et courir, malgré son ankylose ; l'appareil de prothèse qu'il portait est devenu inutile.

Les réflexes patellaires ont reparu à droite. Les pupilles réagissent faiblement à la lumière.

OBSERVATION II. — *M. Dr...*, quarante-huit ans. Démence par syphilis cérébrale. L'infection syphilitique remonte à vingt-trois ans. Commotionné de guerre. Crises épileptiformes. Traité par le 606.

1<sup>er</sup> juillet, réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. Réflexes tendineux exagérés des deux côtés. Réflexes pupillaires paresseux. Myosis. Signe de Romberg. Parésie des membres inférieurs ; démarche des lacunaires. Vertiges et petits ictus fréquents. Affaiblissement global des facultés ; état confusionnel, agitation motrice incohérente ; euphorie.

Début du traitement le 4 juillet 1921 : 0 gr. 15 tous les cinq jours ; 20 piqûres.

Le 8 octobre la série est terminée. Les réflexes restent exagérés, surtout à gauche. Les pupilles réagissent mieux. Les vertiges ont disparu ; la parésie des membres inférieurs est très atténuée. La confusion et l'agitation ont disparu ; le niveau intellectuel s'est relevé sensiblement. Le Bordet-Wassermann reste positif dans le sang. La tension au Pachon est passée de 13/10 à 15/9.

**SUR**  
**L'EMPLOI DE L'AMINOPHÉNOLARSINATE DE SOUDE**  
**DANS LE TRAITEMENT DES TRYPANOSOMIASES**

par AUGUSTO NAVARRO MARTIN.

Dans une note préliminaire (1) M. Fourneau a montré l'intérêt qu'il y aurait à entreprendre des recherches méthodiques de chimiothérapie avec des dérivés arsenicaux à arsenic pentavalent (acides arsiniques). Il s'agissait d'établir si les phénomènes toxiques d'ordre nerveux observés par Ehrlich (exclusivement sur les souris) sont l'apanage de ces acides, mais surtout s'ils apparaissent après l'introduction dans l'organisme de doses si voisines des doses thérapeutiques que l'emploi en clinique de pareils dérivés serait dangereux.

Nous avons essayé différents arsenicaux organiques, contenant de l'arsenic à l'état pentavalent, sur les trypanosomiasis expérimentales.

Tous ces corps provenaient du Laboratoire de M. Fourneau, à l'Institut Pasteur de Paris, et de celui de M. Madinaveitia, à Madrid.

Les résultats les plus favorables ont été obtenus avec le sel de soude de l'acide 3-amino-4-oxyphényl-arsinique (n° 189 du Laboratoire de M. Fourneau) préparé à l'état très pur par M. Tréfouël.

Parmi les autres produits expérimentés, qui feront le sujet d'une prochaine note, quelques-uns n'ont pas montré d'action sur la marche de l'infection; avec les autres les résultats pratiques sont nuls, car l'action est trop fugace.

(1) Ces *Annales*, n° 9 septembre 1921, p. 571.

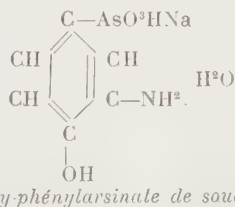
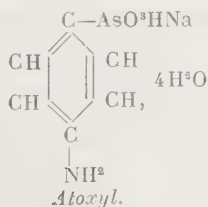


## Acide 3-amino-4-oxyphénylarsinique [sel monosodique (1)].

Ce produit fut essayé par Hata dans la fièvre récurrente des souris vis-à-vis de laquelle il se montre aussi actif que le 606 (2), du moins relativement à la dose tolérée. Il fut abandonné parce qu'il produisait des troubles nerveux *sur les souris* traitées (à partir de la dose de 0,025 par 20 grammes de souris) : tremblements cloniques de la tête, chorée et mouvements giratoires (souris danseuses). Dans nos nombreuses expériences aucune dose inférieure à 30 milligrammes (pour des souris de 20 grammes) n'a produit ces phénomènes. Ces symptômes doivent être considérés comme des effets d'intoxication aiguë provoqués par de fortes doses des dérivés arsenicaux à arsenic pentavalent [l'arsacétine, l'acide dichlore-phénol arsinique, l'acide arsenophénylglycine amide (3), etc.], et ils ne peuvent prévaloir contre l'emploi en clinique de ces produits quand la dose curative est très inférieure à la dose tolérée, pas plus qu'on ne saurait rejeter les médicaments usuels sous prétexte qu'ils sont toxiques à très haute dose.

Pour en revenir au 189, la dose *mortelle* pour une souris de 20 grammes est de 45 milligrammes et occasionne la mort cinq ou six jours après l'injection à la suite d'un rapide amaigrissement. La dose de 30 milligrammes est parfaitement tolérée : après une légère perte de poids l'animal se remet et ordinairement augmente de poids. A partir de 35 milligrammes les signes d'intoxication les plus notables sont l'incoordination des mouvements et les mouvements convulsifs de la tête; ces

(1) Ce sel contient 26,5 p. 100 d'arsenic. Comme on peut s'en rendre compte en examinant les deux formules ci-dessous :



il diffère de l'atoxyl par la présence d'une fonction phénolique et l'emplacement de la fonction aminée. L'atoxyl contient 24 p. 100 d'arsenic.

(2) EHRLICH et HATA, La Chimiothérapie expérimentale des spirilloses (Traduction Emery). A. Maloine, éditeur, Paris, 1911.

(3) BROWN et PEARCE. *Journ. Experim. Med.*, 30, p. 437.

symptômes, qui se présentent de vingt-quatre heures à sept jours après l'injection du produit, disparaissent le plus souvent. D'autres fois, la souris devient danseuse, pouvant vivre

TABLEAU I.

Toxicité chez la souris de l'acide 3-amino-4-oxyphénylarsinique.

SOURIS numéro	DOSE INJECTÉE en milligr pour 20 gr.	JOUR de l'injection	OBSERVATIONS
1	10	21 juillet.	15 jours après, augmentation de poids = 3 gr. Vit encore.
2	15	23 —	15 jours après, augmentation de poids = 3 gr. Vit encore.
3	20	29 —	Vit encore. Augmentation de poids = 3 gr.
4	25	25 août.	15 jours après, augmentation de poids de 1 gr. Vit encore.
5	30	25 —	15 jours après, augmentation de poids de 2 gr. Vit encore.
6	35	31 —	1 <sup>er</sup> sept., très inquiète, marche à reculons. — 5 sept., devient danseuse. — 8 sept., amélioration, augmentation de poids de 1 gr. — 10 sept., mieux. — 11 sept., ne danse plus. — 15 sept., normale. Pèse 2 gr. de plus.
7	40	5 sept.	6 sept., choréique, difficulté dans la marche, diarrhée. — 12 sept., devient danseuse. — 15 sept., extraordinairement choréique. Encore danseuse.
8	45	8 —	Difficulté à la marche, danseuse. — 10 sept., perte de poids de 3 gr. — 12 sept., ptose des paupières. Impossibilité de marche. Nouvelle perte de poids de 1 gr. — 13 sept., meurt. Autopsie : rate atrophiée, congestion et hémorragie des poumons. Vaisseaux de l'estomac dilatés. Petites hémorragies dans la zone corticale du rein.

longtemps ainsi sans que son état général semble en souffrir. Comme dose maxima tolérée, nous prenons celle à partir de laquelle apparaissent les troubles nerveux, soit 35 milligrammes pour 20 grammes de souris; elle est inférieure à la dose toxique proprement dite.

Avec les solutions de 189 maintenues au contact de l'air pendant trois jours au plus, la chorée débute avec des doses inférieures (23 milligrammes). Ces solutions oxydées sont en même temps plus toxiques que les solutions récemment préparées et d'autant plus que le contact avec l'air est plus prolongé; c'est ainsi que 23 milligrammes suffisent pour tuer une souris en huit ou dix jours. Pour cette raison les solutions du produit doivent être faites au moment de l'injection (1).

J'ai réuni ici, dans le tableau n° 1, les essais de toxicité sur les souris.

### Essais curatifs avec le 189 sur les trypanosomiasés expérimentales.

#### I. — EXPÉRIENCES SUR LE NAGANA DE LA SOURIS.

Nous avons fait ces essais avec la race de *Trypanosoma Brucei* que l'on conserve dans les Laboratoires d'Europe et spécialement à l'Institut Pasteur de Paris depuis vingt-cinq ans. Ce virus tue la souris en quatre ou cinq jours.

L'injection du produit a été faite sous la peau du dos et jamais dans un volume supérieur à 1/2 cent. cube. Nous avons injecté généralement le médicament quarante-huit heures après l'inoculation et toujours après avoir constaté la présence de parasites dans la circulation par l'examen microscopique d'une goutte de sang frais. Le tableau n° 2 montre le résultat des expériences :

Ce tableau montre qu'une dose de 4 milligrammes (toujours pour une souris de 20 grammes) est suffisante parfois (2 cas sur 3) pour guérir définitivement de l'infection, mais que la stérilisation n'est sûre qu'à la dose de 7 milligrammes. Dans quelques cas, 2 injections de quantité inférieure à 7 milligrammes ont pu guérir définitivement les souris de leur infection.

Le 189 fait disparaître les trypanosomes de la circulation avec la même vitesse que l'atoxyl, la rapidité d'action étant

(1) Il n'est pas douteux qu'Ehrlich a eu entre les mains un produit déjà altéré, car il note des troubles nerveux à la suite de l'injection de 25 milligrammes (pour une souris de 20 grammes). Il est vrai qu'Hata ne dit pas si la dose injectée est relative à l'acide oxyaminophénylarsinique libre ou à son sel de sodium; il ne spécifie pas non plus ce qu'il entend par dose maxima tolérée.

TABLEAU II.

NOMBRE de souris traitées.	DOSE pour 20 gram.	RÉSULTATS			OBSERVATIONS
		guéries	non guéries	p. 100 de guérisons	
	milligr.				
2	2	»	2	0	Jamais libérée des parasites.
3	3	»	3	0	1 souris libérée de parasites pendant 5 jours.
1	3.5	.	1	0	Libérée de parasites pendant 2 jours.
3	4	2	1	66	
4	5	2	2	50	1 des souris guéries par une nouvelle injection de 6 mgr.
5	6	3	2	60	1 dose nouvelle de 4 mgr. guérit définitivement une des souris non primitive- ment guérie.
3	7	3	»	100	
1	8	1	.	100	
2	8.5	2	»	100	
1	9	1	»	100	
1	10	1	»	100	
1	15	1	»	100	

naturellement en relation avec le nombre de parasites existant dans le sang et la quantité injectée du médicament; il faut en moyenne de quatre à dix heures pour libérer la circulation des parasites si les doses sont suffisantes.

Les récidives que nous avons observées ne se sont jamais produites après le quatorzième jour (1).

## II. — ESSAIS CURATIFS DANS L'INFECTION DES SOURIS AVEC LE *Trypanosoma Rhodesiense*.

La race de *Trypanosoma Rhodesiense*, que nous avons employée pour nos essais, produit chez la souris une infection persistant un temps relativement long. Quelques-unes des souris inoculées ont vécu près d'un mois, et pendant ce laps

(1) Nous considérons comme guérie une souris qui n'a pas de rechute après deux mois.





de temps les quantités de parasites rencontrés dans le sang d'une même souris ont varié dans de notables proportions.

Les trypanosomes apparaissent dans la circulation quatre ou cinq jours après l'inoculation, et ce fut le moment choisi pour faire l'injection du produit.

J'ai consigné les résultats dans le tableau n° 3.

Comme on le voit, la dose curative pour cette trypanosomiase est la même que pour le nagana : 7 milligrammes pour une souris de 20 grammes. La dose de 3 milligrammes maintient parfois la circulation libre de parasites pendant six jours.

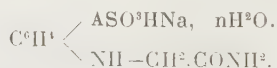
Lorsque les trypanosomes tardent plus de vingt-quatre heures à disparaître, la récurrence est la règle; il en fut ainsi pour les souris n°s 1, 2, 3 et 5.

Dans un cas, 3 doses de 6 milligrammes ont guéri définitivement une souris.

*Ni le Trypanosoma Brucei, ni le Rhodensiense ne deviennent résistants au 189 chez la souris; chez le cobaye nagané, au contraire, une seconde injection du produit s'est montrée inactive sur l'infection, créant de cette façon des races résistantes au 189. Cette résistance se conserve après le passage du virus chez la souris (trois mois).*

La dose maxima tolérée du 189 chez la souris étant de 35 milligrammes, la dose curative d'emblée étant de 7 milligrammes, le coefficient chimiothérapique pour la trypanosomiase de la souris est donc :  $C/T = 1/5$ , coefficient beaucoup plus favorable que celui de l'atoxyl ( $1/2$ ) et de l'arsenophénylglycine ( $1/3$ ), produit qui fut considéré par Roehl comme capable de réaliser la *Therapia sterilisans magna*, d'Ehrlich.

Il ne restait, comme pouvant lui être supérieur, tout au moins dans la série de l'arsenic, qu'un produit récemment préparé par Jacob et Heidelberger et étudié par Brown et Miss Pearce, c'est le phénylarsinate de soude glycine amide :



Brown et Pearce donnent pour cette amide un coefficient chimiothérapique égal à  $1/8$ ; or, les résultats obtenus avec ce produit au Laboratoire du professeur Mesnil par Leger et

Tejera (1) sur les trypanosomiasés expérimentales à *Trypanosoma Venezuelense* et *Evansi* sont à peine supérieurs à ceux obtenus avec l'atoxyl. Nous-mêmes avons effectué les essais de l'acide phénylglycine amide arsinique sur le nagana et la trypanosomiasé Rhod. de la souris; notre opinion n'est pas si favorable que celle des auteurs américains, ainsi qu'on peut s'en convaincre par les quelques essais suivants :

TRYPANOSOMA RHODENSIENSE			TRYPANOSOMA BRUCEI			GUÉRISON
Numéro	Souris de 20 gr.	RECHUTE	Numéro	Souris 20 gr.	RECHUTE	
1	5 mgr. injectés.	7 <sup>e</sup> jour.	1	5 milligr.	4 <sup>e</sup> jour.	
2	10 —	8 <sup>e</sup> —	2	15 —	5 <sup>e</sup> —	
3	15 —	9 <sup>e</sup> —	3	20 —	0	
						Guérie.

La dose tolérée de ce produit étant de 50 milligrammes pour une souris de 20 grammes, le coefficient C/T n'est donc ici que de 1/3 approximativement, ce qui correspond bien à ce qu'avaient observé MM. Leger et Tejera ainsi qu'aux dernières expériences de Brown (*Journal of exp. med.*, XXXIII, février).

### CONCLUSIONS

L'acide aminophénolarsinique (189) possède un pouvoir trypanocide énergique. Son coefficient thérapeutique C/T (C = dose curative; T = dose tolérée) est supérieur (du moins sur les *Trypanomosa Rhodensiense* et *Brucei*) à tous les arsenicaux connus. Il peut être évalué à au moins : 1/5.

Il ne provoque des accidents nerveux qu'à des doses cinq à six fois supérieures aux doses curatives.

Sous forme de sel monosodique (à la dilution de 1/6 à 1/13), il peut être injecté sous la peau sans provoquer la moindre douleur et sans déterminer la formation de nécrose, ni d'œdème.

7 octobre 1921.

(Laboratoires de M. le professeur Mesnil et de M. Fourneau).

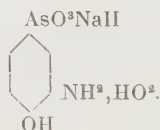
(1) *Bull. Soc. de Path. Exot.*, 13, n° 7.

# ACTION THÉRAPEUTIQUE DE L'ACIDE OXYAMINOPHÉNYLARSINIQUE DANS LA SPIRILLOSE DES POULES ET LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

par C. LEVADITI et A. NAVARRO-MARTIN.

Nous avons étudié l'action thérapeutique exercée dans la syphilis expérimentale du lapin et la spirillose des poules par l'acide oxyaminophénylarsinique, son sel de soude, son dérivé acétylé et le sel de chaux de ce dernier. Ces composés ont été mis à notre disposition par MM. Fourneau et Tréfouël. M. Fourneau a exposé, dans un mémoire récent (1), des arguments montrant que l'opinion d'Ehrlich et Hata (2), d'après laquelle les acides arsiniques ne sauraient être utilisés sans inconvénient dans la thérapeutique des trypanosomiasés et des spirilloses, ne semble pas justifiée. Nos recherches confirment la façon de voir de M. Fourneau, du moins pour ce qui a trait à l'étude expérimentale de ces composés arsenicaux. En voici les détails :

## I. — Sel de soude de l'acide oxyaminophénylarsinique (189).



Nous nous sommes servis de ce composé (189), soit en solution aqueuse (injection sous-cutanée), soit en suspension dans l'huile d'olives stérilisée (injection intramusculaire). L'injection de la solution aqueuse sous la peau est parfaitement

(1) FOURNEAU. *Ces Annales*, 1921, 35, p. 571.

(2) EHRLICH et HATA. *La chimiothérapie expérimentale des spirilloses*. Berlin, Springer, 1910.



supportée; elle ne produit ni tuméfaction, ni induration, ni nécrose; la résorption est rapide et totale. L'emploi de la suspension huileuse nous a été suggéré par les constatations de Sazerac et Levaditi (1) concernant les tartrobismuthates de sodium et de potassium. L'action thérapeutique profonde et durable de ces sels, administrés sous forme de suspension huileuse, nous a semblé attribuable à la résorption lente de la combinaison bismuthique, retenue sur place par suite de sa faible solubilité et du milieu huileux lui servant d'excipient. Or, il est utile qu'un composé chimique agisse pendant une longue période de temps, dans une infection à allure chronique, comme la syphilis. Les corps qui se résorbent vite paraissent s'éliminer aussi rapidement; l'organisme se laisse traverser par eux sans pouvoir les transformer suffisamment en leurs dérivés parasitocides. On sait [Levaditi et Yamanouchi] (2) que certains principes chimiques spirillicides et trypanocides, en premier lieu l'atoxyl, n'agissent pas tels que, mais seulement après avoir subi dans l'intimité des tissus des transformations aboutissant à des dérivés directement actifs sur les parasites (3).

#### A. — SPIRILLOSE DES POULES.

La dose tolérée pour la poule (solution aqueuse) est de 0 gr. 4 par kilogramme.

ACTION PRÉVENTIVE. — I. Poule n° 8. P. : 2.155 gr. Le 16 avril 1921, injection intraveineuse de 2 cent. cubes d'une solution de 189, à 10 p. 100, soit 0 gr. 1 par kilogramme.

Quatre jours après, infection par injection intramusculaire de 0 c. c. 5 de sang riche en *Spirochæta gallinarum*. Apparition des spirochètes dans le sang, le troisième jour; l'animal meurt le sixième jour.

II. Poule n° 7. P. : 1.400 gr. Le 20 avril 1921, est infectée avec 0 c. c. 5 sang riche en spirilles. Injection simultanée, sous la peau, de 0 gr. 2 du produit par kilogramme, soit 2 c. c. 8 de la solution à 10 p. 100. L'animal ne contracte pas l'infection.

(1) SAZERAC et LEVADITI. *C. R. de l'Acad. des Sciences*, 1921, **173**, p. 338.

(2) LEVADITI et YAMANOUCHI. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1908, **65**, p. 23. — LEVADITI. *Ces Annales*, 1909, **23**, p. 604.

(3) Les nouvelles expériences de Levaditi et Navarro montrent que le 189 se comporte, à peu de chose près, comme l'atoxyl, au point de vue de l'action de l'extrait de foie *in vitro*. Les solutions dépourvues de pouvoir trypanocide deviennent fortement actives lorsqu'on les met à 37°, en présence d'extraits hépatiques.

*Poule n° 9. P. : 1.520 gr. Le 20 avril 1921, infection et injection simultanées sous la peau de 0 gr. 1 du produit par kilogramme, soit 1 c.c. 6 de la solution à 10 p. 100. L'animal ne contracte pas l'infection.*

ACTION CURATIVE. — I. *Poule n° 3, P. : 1.300 gr., est infectée le 20 avril 1921 par injection de 0 c.c. 5 sang contenant des spirilles. Les parasites apparaissent dans la circulation générale le deuxième jour. A ce moment, le poids de l'animal est de 1.240 gr. Traitement par injection intramusculaire de 0 gr. 2 du produit par kilogramme (solution aqueuse à 10 p. 100). Les spirilles disparaissent dès le lendemain. Guérison définitive.*

II. *Poule n° 5, P. : 1.720 gr., est infectée le 11 juillet 1921. Les spirilles apparaissent dans le sang le troisième jour. A ce moment, traitement par injection sous-cutanée de 0 gr. 1 de produit par kilogramme. Les spirilles disparaissent dès le lendemain. Guérison définitive.*

III. *Poule n° 93, P. : 1.740 gr., est infectée le 11 juillet 1921. Apparition de spirilles dans le sang le troisième jour. A ce moment, traitement par injection sous-cutanée de 0 gr. 05 de produit par kilogramme. Les spirilles disparaissent le lendemain. Guérison définitive.*

IV. *Poule n° 60. P. : 1.300 gr. Même disposition de l'expérience. Traitement par injection sous-cutanée de 0 gr. 001 de produit par kilogramme. Aucun effet thérapeutique.*

L'ensemble de ces expériences montre :

1° Que l'injection intramusculaire du 189, à la dose de 0 gr. 1 par kilogramme, faite quatre jours avant l'infection, n'exerce aucune action préventive ;

2° Que si le traitement est appliqué simultanément avec l'infection, l'action thérapeutique se manifeste lorsque le 189 est injecté sous la peau à la dose de 0 gr. 1 par kilogramme ;

3° Que le sel de soude de l'acide oxyaminophénylarsinique agit curativement dans la spirillose des poules. La dose minima curative est d'environ 0 gr. 05 par kilogramme. Le rapport  $\frac{C}{T}$  est de  $\frac{1}{8}$ .

#### B. — SYPHILIS EXPÉRIMENTALE DU LAPIN.

La dose maxima tolérée par le lapin est de :

0 gr. 4 par kilogramme, en injection sous-cutanée.

0 gr. 25 par kilogramme, en injection intraveineuse.

#### 1° 189 en solution aqueuse.

ACTION CURATIVE. — I. *Lapin n° 12-O, P. : 2.850 gr., porteur de belles lésions vaginales à virus neurotrope riches en tréponèmes. Le 26 avril 1921, traité par injection de 189 en solution aqueuse, à raison de 0 gr. 175 par kilogramme (injection sous-cutanée). Le 27, la lésion apparaît plus desséchée; elle ne*

contient plus de tréponèmes. Pas de perte de poids dans la suite. *Guérison définitive* dès le troisième jour.

II. *Lapin 64-B*, P. : 2.570 gr., porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes neurotropes. Traitement le 4 juillet 1921, par injection sous-cutanée de 189, en solution aqueuse, à raison de 0 gr. 05 par kilogramme. Le 5, disparition des spirochètes; les lésions se détergent. Elles guérissent le 6 (deuxième jour). Aucune perte de poids. Le 26 juillet 1921, soit le *vingt-deuxième jour*, *récidive*, avec apparition de lésions et présence de tréponèmes. Ce lapin est traité à nouveau par le même corps (voir expérience ci-dessous).

III. *Lapin 91-Ac*, P. : 2.760 gr. et le *lapin 64-B* de l'expérience précédente, tous deux porteurs de belles lésions préputiales riches en tréponèmes, sont traités le 13 novembre 1921 par le 189, en injection sous-cutanée, à raison de 0 gr. 2 par kilogramme. Le lapin 64-B a été soumis au second traitement 109 jours après la récidive. Disparition des spirochètes dès le lendemain; *guérison totale et définitive* le troisième jour.

## 2° 189 en suspension huileuse.

Suspension huileuse du sel de soude de l'acide oxyaminophénylarsinique, à 10 p. 100. Cette suspension, facilement injectable, permet la conservation du corps à l'air pendant un temps plus long que si le sel est en solution aqueuse (plusieurs jours). Nous l'avons employé en injection intramusculaire.

I. *Lapin 4-E*, P. : 2.850 gr., porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes. Traitement intramusculaire le 21 octobre 1921. Injection de 0 gr. 1 de sel par kilogramme. *Disparition des spirochètes dès le lendemain et guérison le troisième jour.*

II. *Lapin 2-E*, P. : 2.570 gr., mêmes lésions très riches en spirochètes. Injection intramusculaire de 0 gr. 05 de sel par kilogramme. *Aucun effet thérapeutique.*

Ces recherches montrent que le sel de soude de l'acide oxyaminophénylarsinique (189) exerce une action thérapeutique manifeste et prompte dans la syphilis expérimentale du lapin. Cette action est apparente, si le sel est administré à la dose de 0 gr. 17 par kilogramme, en solution aqueuse (injection sous-cutanée), et 0 gr. 1 par kilogramme en suspension huileuse (injection intramusculaire). Une dose inférieure à 0 gr. 17, soit 0 gr. 05, ne produit qu'une guérison passagère, suivie de récidive. La variété spirochétienne, qui engendre la rechute, n'est pas arséno-résistante; en effet, une nouvelle injection de 189, faite près de trois mois après la récidive, a déterminé la cicatrisation rapide et définitive des lésions. Le

rapport  $\frac{C}{T} = \frac{1}{4}$ , si on s'adresse tout au moins aux suspensions huileuses.

## II. — Acide oxyaminophénylarsinique.

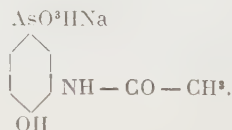
L'insolubilité de cet acide nous a obligé de l'administrer en suspension huileuse et en injection intramusculaire.

*Lapin 28-B*, P. : 2.370 gr., porteur de lésions préputiales riches en tréponèmes (virus neurotrope). Le 11 novembre 1921, injection intramusculaire de 0 gr. 1 du produit par kilogramme. Les spirochètes disparaissent dès le lendemain et la lésion guérit dès les premiers jours. Aucune récurrence jusqu'à présent. Le poids de l'animal augmente sensiblement.

Cette expérience montre que *non seulement le sel de soude de l'acide oxyaminophénylarsinique, mais aussi l'acide lui-même, exerce une action curative manifeste dans la syphilis expérimentale du lapin, à la dose de 0 gr. 1 par kilogramme.*

## III. — Dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique (sel de soude) (190).

Ce composé dont voici la formule :



est parfaitement soluble dans l'eau. Nous l'avons employé en injection sous-cutanée (solution à 10 p. 100).

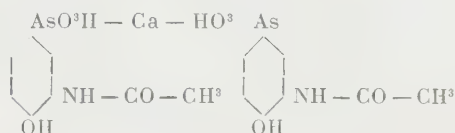
I. *Lapin 4-B*, P. : 2.620 gr., porteur de lésions peu développées du prépuce, riches en spirochètes. Le 15 octobre 1921, traitement sous-cutané par le sel soluble, à la dose de 0 gr. 2 par kilogramme. Disparition des tréponèmes dès le lendemain et guérison rapide de la lésion. Absence de récurrence. Augmentation de poids (2.920 gr. le 26 octobre 1921).

II. *Lapin 94-B*, P. : 2.630 gr., lésions préputiales plus marquées, très riches en parasites. Traitement le 19 octobre 1921, à raison de 0 gr. 1 par kilogramme (sous la peau). Les tréponèmes disparaissent le 20, mais réapparaissent le 21. La lésion ne se modifie pas dans son aspect.

III et IV. *Lapins 71-C* et *14-E*, traités avec 0 gr. 05 et 0 gr. 01 par kilogramme, n'ont montré que des disparitions temporaires des parasites. Aucune amélioration dans l'état des manifestations locales.

Il résulte de ces expériences que le dérivé acétylé de l'acide oxyaminophénylarsinique agit efficacement dans la syphilis expérimentale du lapin, mais à des doses légèrement supérieures à celles qui déterminent la guérison des lésions avec le 189; *son action thérapeutique est légèrement inférieure à celle de ce dernier composé.*

Nous avons également essayé *le sel de chaux* de ce dérivé acétylé dont voici la formule :



Nous l'avons employé, comme l'acide du 189, à l'état de suspension huileuse. Il ne paraît pas agir efficacement, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante :

*Lapin 1-B, P. : 2.850 gr., porteur de grosses lésions préputiales, riches en spirochètes. Le 11 novembre 1921, traitement par injection intramusculaire, à raison de 0 gr. 1 par kilogramme. Aucun changement dans l'aspect des lésions. Les spirochètes ne disparaissent que temporairement.*

### Conclusions.

On peut conclure de l'ensemble de ces recherches que l'acide oxyaminophénylarsinique, son sel de soude et son dérivé acétylé, jouissent de propriétés curatives promptes et définitives dans la syphilis expérimentale du lapin. Le 189 prévient et guérit également la spirillose des poules. La dose curative est cependant, pour ces produits, sensiblement supérieure à celle de dioxydiamidoarsénobenzène. Il faut au moins 0 gr. 1 à 0 gr. 2 de sel par kilogramme d'animal pour déterminer la guérison définitive des lésions et empêcher la récurrence. Pour la syphilis, le rapport  $\frac{C}{T}$  est de  $\frac{1}{4}$ , tandis qu'il est de  $\frac{1}{8}$  pour le « 606 ». Il est possible que cette moindre efficacité de la série étudiée par nous tient à l'élimination plus rapide des composés actifs par l'organisme. L'inconvénient est toutefois amplement compensé par l'avantage que présentent certains de ces corps,



en particulier le 189, de pouvoir être facilement injectés sous la peau et d'agir promptement.

Peut-être que l'injection intramusculaire de ces composés, sous forme de suspension huileuse, retardant l'élimination, augmentera l'effet curatif profond. Nos expériences permettent de l'espérer. Ce qui est certain, c'est que la toxicité de ces sels est des plus faibles. A des doses tolérées, ils ne déterminent aucune perte de poids; les animaux se portent parfaitement bien et engraisseront. Quant aux suspensions huileuses, elles sont aussi bien supportées chez l'animal que les injections de solutions aqueuses faites sous la peau; elles n'engendrent ni tuméfaction, ni indurations appréciables.

**PREMIERS RÉSULTATS DU TRAITEMENT  
DE LA SYPHILIS  
PAR L'ACIDE OXYAMINOPHÉNYLARSINIQUE (SEL DE SOUDE)  
OU " 189 "**

Par L. FOURNIER, L. GUÉNOT et A. SCHWARTZ.

Nous avons employé sur cinquante syphilitiques le corps arsenical dont M. Fourneau nous a confié l'étude thérapeutique. Trente de ces malades présentaient des chancres ou des accidents secondaires. Chez les autres, la syphilis était plus ou moins ancienne et il n'existait pas d'accidents récents; la plupart supportaient très mal les autres traitements, arsenicaux ou mercuriels, et le 189 constitua pour eux un excellent « traitement d'entretien » parfaitement bien toléré et agissant d'une façon très satisfaisante sur la santé générale.

Nous avons utilisé le 189, dissous dans quelques centimètres cubes d'eau distillée, en injections sous-cutanées ou intramusculaires faites par séries de dix à douze, à deux ou trois jours d'intervalle et à des doses allant de 0 gr. 60 à 1 gr. 50 et même, chez quelques malades, 1 gr. 80 par injection. La dose totale a varié de 6 à 20 grammes pour une série.

Dans la très grande majorité des cas, les injections ont été parfaitement bien supportées et n'ont déterminé ni réaction locale, ni réaction générale. Très rarement cependant le soir même de l'injection s'est produite une poussée fébrile assez intense (40°), avec frissons, courbature générale, céphalalgie, ces phénomènes accompagnant alors assez souvent une réaction d'Herxheimer du côté des lésions syphilitiques.

Ces accidents généraux ont toujours été de courte durée et, somme toute, très bénins. La dose de 189 qui les a déterminés était assez variable; telle injection de 0 gr. 90 a été suivie d'une poussée fébrile intense, alors que des injections

de 4 gr. 80 ne déterminaient, chez d'autres malades, aucune espèce de réaction.

Quelques malades ont, en outre, accusé de la douleur au niveau de l'injection, dès que la dose injectée atteignait ou dépassait 0 gr. 60. Nous avons même trois ou quatre fois observé une réaction locale violente, avec tuméfaction rouge, chaude et douloureuse; mais la durée de ces accidents locaux a été brève et leur résolution complète, sans jamais formation d'abcès.

L'action thérapeutique du 189 doit être envisagée au triple point de vue de ses effets :

- 1° sur les lésions syphilitiques;
- 2° sur l'évolution générale de la syphilis et la réaction de fixation;
- 3° sur l'état général des malades.

### I. — Action sur les lésions syphilitiques.

Dans la plupart des cas, le 189 exerce sur le chancre et les accidents secondaires une action remarquablement rapide, comparable aux plus beaux effets des injections intraveineuses d'arsénobenzol ou de novarsénobenzol. En quelques jours s'assèchent et se cicatrisent toutes les lésions, les tréponèmes disparaissent après la première ou la deuxième injection. Chez un malade atteint de syphilis grave, présentant une éruption généralisée très abondante de syphilides varicelliformes et varioliformes, des plaques muqueuses bucco-pharyngées, ombilicales, génitales, anales, de la fièvre (39°), une céphalée intense, de l'albuminurie (plus de 1 gramme), nous avons vu tous ces accidents disparaître après quelques injections. Dès la deuxième, il n'y avait plus ni fièvre ni céphalée, le taux de l'albumine s'était abaissé à 0 gr. 15 et celle-ci disparut complètement les jours suivants.

A l'opposé de faits si remarquables, il en est d'autres, rares il est vrai, où l'action du 189, même à doses élevées, se montre assez médiocre : après plusieurs injections, les tréponèmes restent abondants au niveau des lésions qui ne se modifient que très lentement. Dans un cas (obs. Guil...), après 3 gr. 90 en 3 injections, les chancres s'agrandissaient; on dut associer le bismuth à l'arsenic.

## II. — Action sur l'évolution de la syphilis et sur la réaction de fixation.

L'évolution de la syphilis a été, cliniquement, enrayée chez le plus grand nombre de nos malades, après la première ou après la deuxième série d'injections de 189. Les chancres n'ont pas été suivis d'accidents secondaires et ceux-ci, quand ils existaient, n'ont pas récidivé.

Mais, par contre, nous avons observé dans 3 cas, quelques jours après la cessation du traitement, la réapparition de plaques muqueuses riches en tréponèmes; une fois même les accidents se reproduisirent au cours du traitement.

La réaction de Bordet-Wassermann n'a été, chez la plupart de nos malades, qu'insuffisamment modifiée par une première série d'injections de 189, lorsque du moins elle était franchement positive avant le traitement. Elle s'est plus ou moins notablement atténuée ou même est devenue franchement négative après la deuxième série d'injections, pratiquée ordinairement un mois après la première.

La réaction est restée négative dans 2 cas de chancre au début, dans lesquels elle n'était pas encore positive au moment du traitement.

## III. — Action sur l'état général.

Les effets de l'acide oxyaminophénylarsinique sur l'état général des malades ont été des plus satisfaisants; ces effets furent surtout évidents et rapides chez quelques syphilitiques amaigris, anémiés, asthéniques; chez eux, en quelques jours, disparurent la pâleur, la lassitude; l'appétit devint vif, les forces renaissaient à vue d'œil. Tous nos malades, d'ailleurs, augmentèrent de poids, quelques-uns de 3 à 4 kilogrammes en un mois.

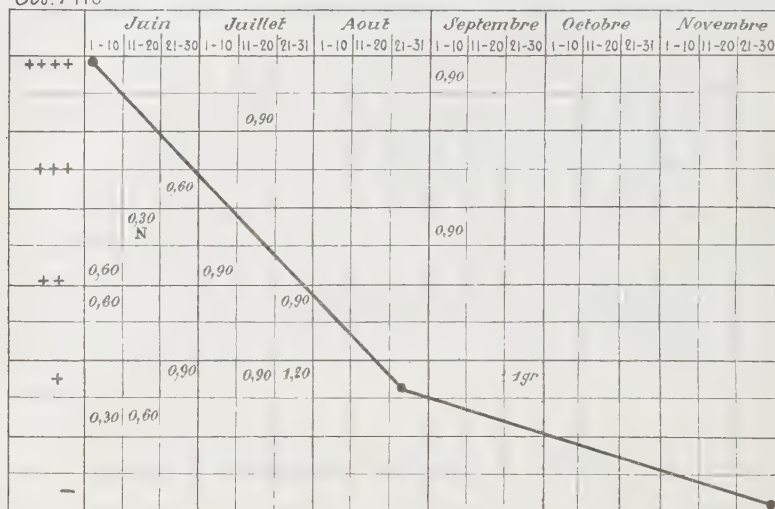
Cette amélioration de l'état général fut particulièrement remarquable chez un tuberculeux apyrétique, dont les crachats contenaient de nombreux bacilles; tandis qu'il augmentait de plus de 3 kilogrammes et que son aspect général devenait excellent, les signes stéthoscopiques s'amélioraient sensiblement au niveau du sommet pulmonaire atteint; l'expectoration dimi-

nuait et, à la fin du traitement, on ne trouvait plus de bacilles dans les crachats. Il est à remarquer que, chez ce malade, le 189 donna les résultats les meilleurs au point de vue de la syphilis, puisque, après une guérison rapide du chancre et des lésions papuleuses, la réaction devint franchement négative (obs. Aud...).

## OBSERVATIONS.

Le bref résumé de quelques-unes de nos observations permettra d'apprécier rapidement les premiers résultats que nous

Obs. 7110



COURBE 1.

a donné le traitement de la syphilis par l'oxyaminophénylarsinate de soude.

*Pig...*, 45 ans, 3 juin. Chancre syphilitique de la rainure. Petit chancre de la langue. Tréponèmes constatés. Wassermann ++.

*Traitement.* — 8 gr. 70 de 189 en 12 injections du 4 juin au 27 juillet 2 gr. 80 en septembre.

*Résultats.* — Cicatrisation des chancres en une semaine. Aucun accident par la suite.

Wassermann : faiblement positif le 29 août; négatif le 30 novembre (courbe 1).

*Aud...*, 27 ans, 1<sup>er</sup> juillet. Grand chancre du sillon balano-préputial. Début : deux mois. Adénite bi-inguinale. Roséole, papules disséminées. Alopecie.



Adénopathie mastoïdienne. Tréponèmes. Wassermann : + + + +. Tuberculose pulmonaire ancienne, infiltration sommet droit ; très nombreux bacilles dans les crachats.

*Traitement.* — Du 1<sup>er</sup> juillet au 29 juillet : 6 grammes de 189 en 11 injections. Réaction fébrile (38°3) après la première injection.

*Résultats.* — La roséole, devenue d'un rose très vif après la première injection, disparaît deux ou trois jours plus tard, ainsi que les éléments papuleux. Le chancre est cicatrisé le 15 juillet. L'adénopathie a presque disparu. Amélioration considérable de l'état général. Augmentation de poids : 3 kilogrammes. Diminution marquée de la toux ; presque plus de râles au sommet droit. Pas de bacilles dans l'expectoration.

Wassermann : + le 1<sup>er</sup> août ;  
— le 13 septembre et en décembre (courbe 2).

*Daj...*, 27 ans, 29 juin. Chancre du frein, il y a quatre mois, traité par 5 injections de néosalvarsan (traitement interrompu à cause de crises nitritoides). Depuis un mois, plaques muqueuses génitales, phimosis, plaques buccales, alopécie, adénopathie. Wassermann : + + + +.

*Traitement.* — Du 29 juin au 19 juillet : 9 gr. 60 de 189 en 10 injections.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Les plaques sont cicatrisées le 10 juillet. Wassermann : atténué (+). Etat général excellent.

Le 6 août, le malade revient à l'hôpital : plaques muqueuses préputiales, tréponèmes. *Donc rechute rapide.* Le malade est soumis au traitement bismuthé.

*Kar...*, 48 ans, 29 juin. Chancre syphilitique du fourreau. Adénopathie bi-inguinale. Début : quinze jours. Tréponèmes. Wassermann : + +.

*Traitement.* — 8 gr. 30 de 189 en 9 injections du 29 juin au 19 juillet ; 5 gr. 30 du 30 octobre au 10 novembre.

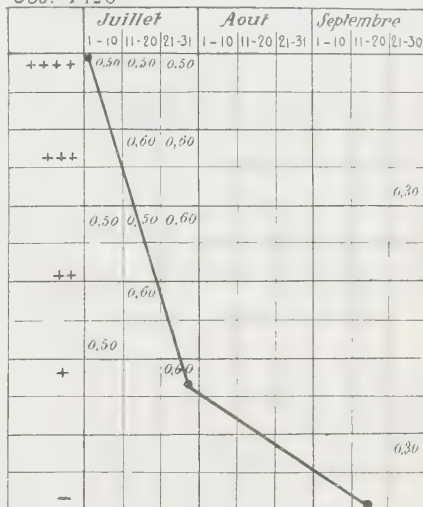
*Résultats.* — Chancre cicatrisé le 6 juillet. Par la suite aucun autre accident.

Wassermann : + le 20 juillet : + + le 20 août ; + le 28 octobre ; — le 30 novembre (courbe 3).

*Lin...*, 23 ans, 5 juillet. Chancre de la rainure. Début : deux mois. Adénopathie bi-inguinale. Roséole, quelques papules disséminées. Tréponèmes : Wassermann : + + + +.

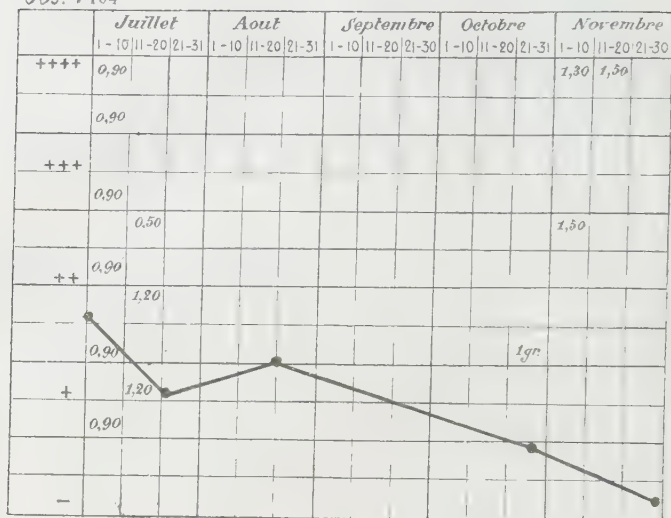
*Traitement.* — 11 gr. 70 de 189 en 11 injections, du 7 juillet au 29 juillet ; 11 gr. 80 de 189 en 10 injections du 18 août au 18 septembre. Réaction forte après la première injection (40°2), mais très brève.

Obs. 7128



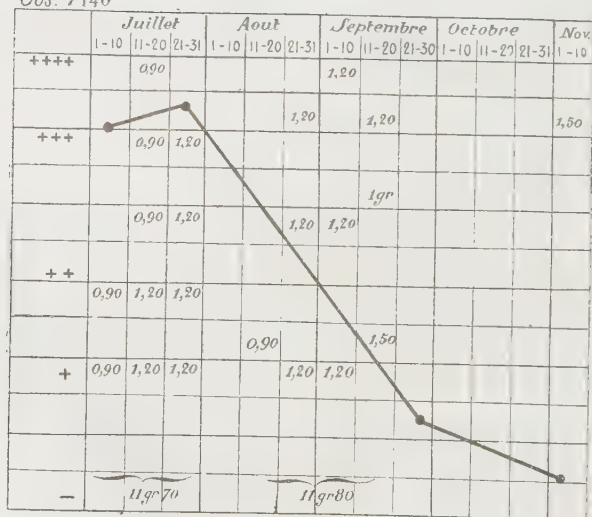
COURBE 2.

Obs. 7134



COURBE 3.

Obs. 7140



COURBE 4.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la deuxième injection. Cicatrisation lente du chancre, disparition de tous les accidents en 25 jours.

Wassermann : + + + + après la première série; + le 27 septembre; — le 2 novembre (courbe 4).

Bau..., 44 ans, 18 juillet. Chancre de la rainure : huit jours. Tréponèmes. Wassermann : —.

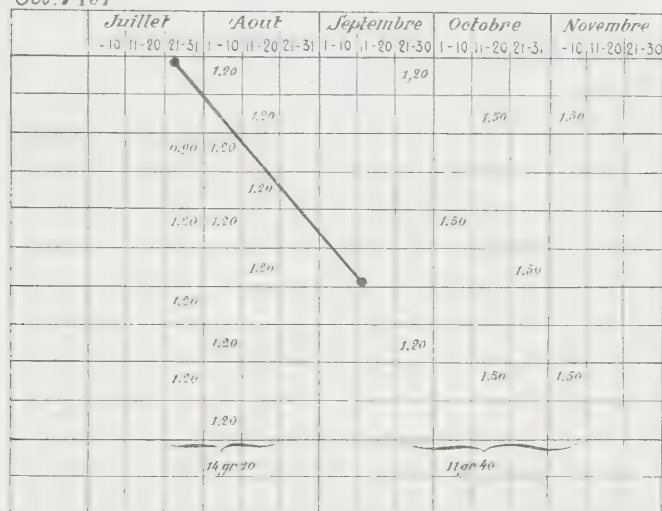
*Traitement.* — 12 grammes de 189 en 10 injections de 1 gr. 20 du 19 juillet au 7 août.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la première injection. Chancre cicatrisé le 27 juillet. Depuis, aucun accident.

Wassermann : négatif le 23 octobre.

Mau..., 38 ans, 24 juin. Plaques muqueuses génitales, buccales, anales.

Obs. 7157



COURBE 5.

Chancre cicatrisé. Début : trois à quatre mois. Tréponèmes. Wassermann : + + + +.

*Traitement.* — 10 gr. 30 en 10 injections du 4 juillet au 28 juillet (traitement insuffisant).

*Résultats.* — Les accidents disparaissent après la cinquième injection. Wassermann : + + +

7 août. Le malade revient avec des plaques muqueuses génitales. Tréponèmes. On injecte 1 gr. 20 de 189 le 7 août et 1 gr. 50 le 11 août.

Le 18 les plaques se sont multipliées; nombreux tréponèmes.

Donc récidive rapide et continuation des accidents malgré la reprise du traitement.

Cast..., 52 ans, 23 juillet. Syphilis il y a deux ans. Plaques muqueuses génitales en nappes, plaques anales. Iritis gauche. Mauvais état général : Wassermann : + + + +.

*Traitement.* — Du 23 juillet au 16 août, 14 gr. 10 de 189 en 12 injections; 11 gr. 40 de 189 du 21 septembre au 9 novembre.

*Résultats.* — Iritis très amélioré dès la troisième injection. Guérison complète le 5 août. Par la suite pas de récurrence.

Wassermann : + + le 18 septembre (courbe 5).

*Graz...*, 28 ans, 5 août. Chancre du méat. Début : quatre semaines. Tréponèmes.

*Traitement.* — Du 5 août au 28 août, 15 gr. 80 de 189 en 12 injections; du 9 octobre au 9 novembre : 10 gr. 50 de 189 en 7 injections.

*Résultats.* — Disparition des tréponèmes après la première injection de 1 gr. 20. Chancre cicatrisé le 15 août. Pas d'accidents secondaires.

Wassermann : + + + + le 28 août; + + le 2 octobre; — (légèrement suspect) le 6 novembre.

*Gui...*, 30 ans, 29 juillet. Grand chancre du limbe et petit chancre voisin. Début : Quinze jours. Tréponèmes. Wassermann : + + + +.

*Traitement.* — 30 juillet, 1 gr. 20 de 189; 3 août, 1 gr. 20. Tréponèmes. 5 août, 1 gr. 50; tréponèmes, les chancres grandissent. On associe le bismuth le 6 août : 0 gr. 20 bismuth; 8 août : 1 gr. 50 de 189. Tréponèmes. 9 août : 0 gr. 20 bismuth. Tréponèmes. 10 août : 1 gr. 50 de 189. Tréponèmes. 11 août : 0 gr. 20 bismuth. Disparition des tréponèmes.

Depuis le 11 août jusqu'au 27 août, 7 injections de 1 gr. 50 de 189 et 6 injections 0 gr. 20 de bismuth.

*Résultats.* — Chancres cicatrisés le 17 août. Pas d'accidents cutanés ni muqueux.

Liquide céphalo-rachidien : Wassermann : + le 27 août; sang : + + le 28 août.

Nouvelle série de 189 : 10 gr. 50 en 7 injections du 11 septembre au 6 octobre. 31 octobre : Wassermann : —.

*Spe...*, 26 ans, 9 août. Enorme chancre de la lèvre inférieure. Début : deux mois. Eruption papuleuse généralisée, syphilides palmaires et plantaires; plaques muqueuses génitales. Mauvais état général. Tréponèmes.

*Traitement.* — Du 10 août au 3 septembre, 17 gr. 30 de 189 en douze injections. Traitement très bien supporté, malgré les fortes doses employées (1 gr. 20 à 1 gr. 80); du 3 octobre au 13 novembre, 10 gr. 50 de 189 en 7 injections.

*Résultats.* — Cicatrisation de tous les accidents le 26 août : l'adénopathie s'atténue progressivement et disparaît le 16 octobre.

Wassermann : + + + + le 5 septembre (après la 1<sup>re</sup> série : 17 gr. 30 de 189); + le 30 novembre (courbe 6).

Les faits que nous avons observés sont encore trop récents et trop peu nombreux pour que nous puissions porter un jugement définitif sur la valeur réelle de l'acide oxyaminophénylarsinique dans la syphilis; ils montrent néanmoins que ce composé est un agent antisiphilitique puissant.

D'une façon générale, son action nous a paru moins profonde et surtout moins constante que celle de l'arsénobenzol et du





La tolérance ordinairement parfaite du 189, comme aussi la facilité de son maniement et son emploi en injections sous-cutanées ou intramusculaires, le feront, dans de multiples circonstances, préférer à toute autre médication antisypilitique.

Ajoutons qu'en raison de sa rapide action sur les lésions superficielles de la syphilis, il pourra aussi être utilisé comme « médicament d'attaque », le traitement étant ensuite continué par l'administration d'un autre agent antisypilitique, le bismuth par exemple, comme nous l'avons fait chez plusieurs de nos malades. Nous n'avons pas encore toutefois de données précises sur la valeur thérapeutique de ce mode de traitement mixte.

### Conclusions.

L'acide oxyaminophénylarsinique est un antisypilitique énergique faisant rapidement disparaître les lésions primaires et secondaires. Dans quelques cas rares des récidives se produisent après la première série d'injections.

Son action sur la réaction de fixation est lente et ne se montre ordinairement qu'après la deuxième série d'injections ; la réaction est alors souvent très atténuée ou même négative.

Son action sur l'état général est remarquable, et paraît devoir faire employer ce composé dans tous les états pathologiques où l'arsenic trouve ses indications ordinaires.

L'acide oxyaminophénylarsinique n'a déterminé chez nos malades aucun accident général ou local important.

La commodité de son emploi et sa faible toxicité recommandent son utilisation dans tous les cas où les autres préparations arsenicales (arsénobenzol et novarsénobenzol) sont difficilement applicables ou mal supportées, particulièrement chez les malades affaiblis, cachectiques ou atteints de tares viscérales graves, auxquels il faut le plus possible éviter les risques d'une réaction un peu intense.

# ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ENCÉPHALITE DITE « LÉTHARGIQUE »

(DEUXIÈME MÉMOIRE)

par C. LEVADITI, P. HARVIER et S. NICOLAU.

Depuis la publication de notre premier mémoire (1), nous avons enregistré un certain nombre de faits expérimentaux nouveaux, qui ont été résumés dans une série de Notes présentées à la *Société de Biologie* (2) et que nous désirons exposer en détail dans le présent travail.

Nous envisagerons successivement : *les sources des virus, la période d'incubation, les symptômes et l'évolution de la maladie expérimentale, l'histologie pathologique, les diverses propriétés du virus encéphalitique, les voies de pénétration, la virulence des humeurs et des organes, le mode de propagation de l'infection, la question des porteurs de germes, l'immunité, les rapports entre le virus encéphalitique et les autres virus similaires (rage, poliomyélite, vaccine), les affinités dermatropes et neurotropes du germe de la maladie de v. Economo.*

## I. — Source des virus et animaux réceptifs.

1° SOURCE DES VIRUS. — La plupart de ces recherches nouvelles ont été réalisées avec le virus qui nous avait servi dans nos premières expériences. Nous rappellerons que ce virus provenait du cerveau d'une malade morte d'encéphalite léthargique dans le service du professeur Carnot (Obs. IV du premier Mémoire) et avait été entretenu par de nombreux passages intracérébraux sur le lapin. Nous désignerons ce virus d'origine cérébrale sous le nom de *virus C*.

(1) LEVADITI et HARVIER. *Ces Annales*, **34**, p. 911, décembre 1920.

(2) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biologie*, **84**, p. 300, 388, 524, 817, 957; **85**, p. 195, 213, 287, 343.

Depuis plusieurs mois, nous avons réussi à rendre *fixe* une nouvelle souche de virus encéphalitique, de provenance, non pas cérébrale, mais *naso-pharyngée*.

OBSERVATION RÉSUMÉE. — *Ch...*, vingt ans, femme de chambre, vient consulter à l'hôpital Beaujon le 9 mars 1921; elle ressent depuis huit jours des douleurs au niveau de la face. On constate à l'examen une paralysie faciale droite, de type périphérique, avec signe de Ch. Bell, qui s'accusera les jours suivants. Diminution de l'acuité auditive du même côté. En même temps céphalée frontale, vertiges, signe de Romberg, station debout impossible. Examen auriculaire : négatif (Dr Baldenweck). Ponction lombaire : albumine 0,20; cellule de Nageotte 0,7 éléments par millimètre cube; glucose 0,70; réaction de Wassermann : négative avec le sang et le liquide céphalo-rachidien. Le 20 mars, apparition d'une paralysie du voile du palais du côté droit; demi-voile droit immobile attiré vers la ligne médiane. Disparition progressive des symptômes de paralysie faciale et vélo-palatine. Guérison totale au bout d'un mois.

Le 10 mars 1921, nous plaçons dans la narine droite de la malade un tampon imbibé d'eau glycinée. Le tampon est retiré vingt-quatre heures après. Il sert à badigeonner la cornée, préalablement scarifiée (1), du *lapin* 81-B. Nouveau badigeonnage, le lendemain, avec le même tampon conservé dans la glycérine.

Le 12 mars, on constate un début de kératite et de la conjonctivite. Cette kératite devient très intense les jours suivants. Cependant l'animal guérit. Deux passages sont pratiqués, avec des produits prélevés sur la cornée du *lapin* 81-B, l'un le *sixième* jour, sur la cornée du *lapin* 13-B; l'autre le *douzième* jour sur la cornée du *lapin* 12-M. Le premier animal présente une kératite et survit; le second, atteint d'une kérato-conjonctivite intense, est malade le vingt-septième jour. Il tourne la tête du côté de l'œil infecté, présente des secousses myocloniques, devient somnolent et meurt le 20 avril. Son cerveau, à l'examen duquel on constate des lésions intenses et caractéristiques d'encéphalite, sert à pratiquer, tant par la voie cérébrale que par la voie cornéenne, une série de passages, qui ont été continués sans interruption pendant plusieurs mois.

Cette expérience montre que, conformément aux constatations de Strauss, Hirshfeld et Loewe (2), *le virus de la maladie peut-être décelé dans les sécrétions naso-pharyngées des sujets atteints d'encéphalite*. Nos recherches ultérieures nous ont prouvé qu'il y avait identité absolue entre ce virus d'origine nasale et le virus d'origine cérébrale.

*Notre procédé de l'inoculation sur la cornée permet donc de déceler le virus dans les sécrétions naso-pharyngées*; il offre, sur

(1) Le procédé opératoire pour obtenir la kératite encéphalitique et les caractères de celle-ci sont exposés plus loin.

(2) STRAUSS, HIRSHFELD et LOEWE. *New York med. Journ.*, 3 mars 1919, p. 772. *Journ. of infect. Diseases*, novembre 1919, p. 370.

la méthode généralement employée, l'avantage d'éviter la filtration des produits soumis à l'examen.

Il est intéressant de faire remarquer que dans cette expérience, faite avec du virus de souche nasale, l'animal inoculé par scarification cornéenne, ainsi que celui du premier passage, pratiqué le sixième jour, n'ont pas contracté la maladie. Le lapin du second passage, fait le douzième jour, est mort longtemps après et nous a servi pour obtenir un virus fixe. Ce fait est à rapprocher de nos premiers essais sur le virus cérébral C : des deux lapins injectés par voie intracrânienne avec l'émulsion de cerveau humain, un seul contracta l'encéphalite, l'autre resta indemne et se montra même sensible à une *inoculation ultérieure*. Comme nous le dirons ultérieurement, nous avons fait une constatation analogue en recherchant le virus dans la salive des porteurs.

Il y a donc lieu de conclure que *le succès de l'inoculation du virus humain, quelle que soit son origine (cerveau, sécrétions naso-pharyngées, salive, liquide céphalo-rachidien, etc.), dépend avant tout, de la sensibilité de l'animal auquel on s'adresse*. Certains lapins, plus réceptifs que d'autres, contractent l'encéphalite mortelle, lorsqu'on leur inocule des quantités faibles du germe, relativement peu virulent, qui existe chez l'homme. Mais, lorsqu'on expérimente avec le même germe, transformé en *virus fixe*, ces différences de réceptivité disparaissent ; l'inoculation est, dans ce cas, toujours suivie de succès, quelle que soit la résistance de l'animal.

\*  
\*  
\*

2° ANIMAUX RÉCEPTIFS. — Nous avons insisté, dans notre premier Mémoire, sur la réceptivité du *lapin*, du *cobaye* et du *singe* à l'égard du virus encéphalitique. Nous rappellerons que l'encéphalite expérimentale est constamment mortelle pour le lapin, tandis que la poliomyélite ne l'est pas toujours pour le singe. Nous n'avons relevé, au cours de nos nombreuses expériences, aucune exception à cette règle : *tous les lapins, infectés par inoculation de virus dans le cerveau, ont succombé*.

La *souris* se montre sensible au germe de l'encéphalite. A la condition d'employer un virus très actif, ayant subi de nom-

breux passages sur le lapin, cette espèce animale contracte la maladie par inoculation du germe dans le *cerveau*, dans le *péritoine* et même sous la *peau* (nous avons montré ailleurs que le lapin est réfractaire à l'injection sous-cutanée de virus fixe) [1].

EXPÉRIENCE. — Trois souris (1, 2 et 3) sont inoculées dans le cerveau avec le *virus fixe* (C).

*Technique de l'inoculation cérébrale.* — On perfore le crâne de la souris à l'aide d'une aiguille à dissection, après désinfection de la peau; l'aiguille fine de la seringue est introduite par l'orifice ainsi pratiquée et enfoncée légèrement; puis on injecte une trace d'émulsion virulente.

Les trois souris succombent le *troisième jour*, ayant présenté le syndrome connu des *souris dansantes* (2). Lésions caractéristiques d'encéphalite : hémorragies corticales, manchons périvasculaires à lymphocytes et à gros mononucléaires, petits foyers d'encéphalite aiguë à polynucléaires, localisés dans la zone corticale.

Le cerveau de la *souris* 3 sert à faire un passage sur le *lapin* 43; celui-ci meurt le quatrième jour, avec des altérations cérébrales caractéristiques. Le même cerveau est inoculé, par voie intracrânienne, aux *souris* 5 et 6; celles-ci succombent après quarante-huit heures (lésions cérébrales typiques).

Avec la matière cérébrale de la *souris* 3, on inocule dans le *péritoine* la *souris* 7, et sous la *peau* la *souris* 8. La première meurt le *septième jour*: son cerveau, altéré histologiquement, est injecté dans l'encéphale du *lapin* 58, qui meurt d'encéphalite le dixième jour. La seconde succombe le *huitième jour* et montre des altérations de méningite à mononucléaires et des hémorragies cérébrales; passage positif sur le *lapin* 59 (encéphalite le sixième jour).

Ces expériences montrent que *la souris est sensible au virus de l'encéphalite*; elle contracte la maladie après une incubation de deux à trois jours, après injection intracérébrale, ou de huit jours après inoculation sous la peau ou dans le péritoine.

*L'ingestion de grandes quantités de cerveau virulent est inoffensive pour cette espèce animale.*

CONCLUSIONS. — 1° *Le virus de l'encéphalite peut être décelé dans les sécrétions naso-pharyngées des malades, par inoculation de ces sécrétions à la cornée du lapin;*

2° *La souris est sensible au virus de l'encéphalite, inoculé non*

(1) Au cours d'expériences de vaccination par inoculation de virus vivant sous la peau, des lapins sont morts 27, 41 et 46 jours après la première injection. Chez aucun d'eux, nous n'avons constaté de symptômes ni de lésions d'encéphalite.

(2) L'animal, très agité, saute dans son bocal, pour heurter le couvercle.



*seulement par la voie cérébrale, mais aussi par les voies péritonéale et sous-cutanée.*

## II. — Étude de l'incubation.

Nous avons précisé, dans notre premier Mémoire, la *durée* de la période d'incubation de la maladie expérimentale, et insisté sur les rapports entre cette durée et la voie de pénétration du virus. Chez les lapins inoculés dans le cerveau avec le *virus fixe*, la maladie se déclare le quatrième, le cinquième ou le sixième jour ; chez ceux qui ont reçu le germe par la voie oculaire (cornée ou chambre antérieure), l'incubation est sensiblement plus longue : elle atteint huit, dix et douze jours. Cependant, il peut arriver que des lapins injectés dans l'encéphale avec un virus qui provoque habituellement l'infection au bout de cinq à six jours, succombent dès le *troisième jour*. Chez ces animaux, les cultures du cerveau et des organes restent stériles et les lésions cérébrales sont celles de l'encéphalite. On peut admettre que cette incubation, exceptionnellement courte, est due à la réceptivité plus accusée de certains lapins à l'égard d'un virus, dont l'activité pathogène a été exagérée par de nombreux passages.

Quoi qu'il en soit, la période d'incubation dans l'encéphalite expérimentale s'accompagne de phénomènes indiquant que, déjà pendant cette période, l'organisme se trouve aux prises avec le virus et que des réactions générales précèdent la pullulation du germe dans l'axe cérébro-spinal. Ces phénomènes sont : la *fièvre* et les *modifications sanguines*.

a) FIÈVRE. — La période d'incubation est caractérisée par une élévation de la température, qui débute le *deuxième* ou le *troisième* jour, augmente progressivement et atteint rapidement 41°. Cette fièvre rappelle la *fièvre prémonitoire* décrite dans la *rage* par Babès (1) et Högyes, Himmel (2) et Löte (3). Elle se maintient au moment où les symptômes encéphali-

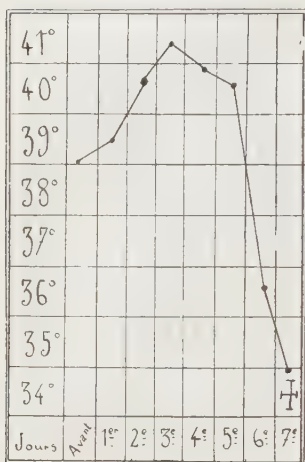
(1) BABÈS et HOGYES, dans BABÈS. *Traité de la rage*, Baillière, 1912, Paris ; *Ces Annales*, 1888, n° 7, p. 374.

(2) HIMMEL. *Lancet*, 1886, 50, p. 1124, d'après BABÈS.

(3) LÖTE. *Owosi hetilap*, 1887, d'après BABÈS.

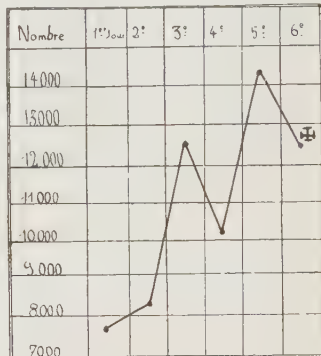
tiques se déclarent, puis fait place à une *hypothermie pré-agonique*.

Le tracé 1 ci dessous indique la marche de la *fièvre prémonitoire encéphalitique*.



TRACÉ 1.

b) MODIFICATIONS SANGUINES. — En même temps que la fièvre, on



TRACÉ 2.

Tracé 1 — Lapin n° 48, inoculé avec le *virus fixe C*, par la voie cérébrale.  
Mort d'encéphalite le 7<sup>e</sup> jour.

Tracé 2. — Variations du nombre de leucocytes par millim. cube. (Lapin 8.)

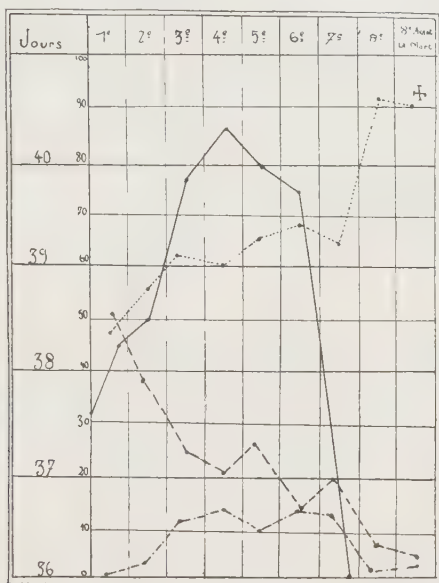
constate une *leucocytose* plus ou moins marquée, pouvant atteindre 18.000 globules blancs par millimètre cube. Cette leucocytose est constante, ainsi que le prouvent les numérations faites par M. Nicolau :

#### Nombre des leucocytes par millimètre cube.

4 lapins inoculés avec du *virus fixe* par la voie cérébrale.

	LAPIN 7	LAPIN 9	LAPIN 8	LAPIN 16
1 <sup>er</sup> jour . . . . .	7.700	9.600	7.000	6.600
2 <sup>e</sup> — . . . . .	8.200	12.600	7.300	11.100
3 <sup>e</sup> — . . . . .	12.600	13.900	12.100	10.500
4 <sup>e</sup> — . . . . .	10.100	14.300	10.900	9.000
5 <sup>e</sup> — . . . . .	14.300	16.500	12.800	11.000
6 <sup>e</sup> — . . . . .	12.500	14.800	»	»
7 <sup>e</sup> — . . . . .	»	15.300	»	»
8 <sup>e</sup> — . . . . .	»	18.400	»	»

La leucocytose est due principalement à l'augmentation du nombre des polynucléaires. Il s'agit d'une polynucléose pseudo-éosinophile, avec diminution du nombre relatif des lymphocytes et léger accroissement du chiffre des gros mononucléaires, ainsi qu'il résulte du tracé suivant :



TRACÉ 3. — Pourcentage des leucocytes du sang (pris à la veine de l'oreille) chez le lapin 7, inoculé par la voie cérébrale et mort d'encéphalite le 8<sup>e</sup> jour.

- Tracé de la température.
- ..... Tracé des polynucléaires pseudo-éosinophiles.
- Tracé des lymphocytes.
- . - . - . Tracé des gros mononucléaires.

Si la teneur du sang en *hématies* ne varie pas d'une manière appréciable pendant la période d'incubation, il n'en est pas de même de la *résistance globulaire*. Cette résistance, précisée par la méthode habituelle, diminue sensiblement, ainsi qu'on peut le constater à l'examen des chiffres suivants :

*Variations de la résistance globulaire.*

1 <sup>er</sup> jour . . . . .	0,36	p. 100 NaCl.	
2 <sup>e</sup> — . . . . .	0,36	—	—
3 <sup>e</sup> — . . . . .	0,40	—	—
4 <sup>e</sup> — . . . . .	0,42	—	—
5 <sup>e</sup> — . . . . .	0,42	—	—

Lapin n° 8, inoculé par la voie cérébrale, mort d'encéphalite le 6<sup>e</sup> jour.

\*  
\* \*

*L'incubation traduit le temps qu'utilise le virus pour atteindre les zones sensibles de l'encéphale, s'y multiplier et y engendrer les lésions caractéristiques de l'encéphalite. La durée de cette incubation est d'autant plus brève, que le chemin suivi par le germe — du point d'inoculation au cerveau — est plus court.*

*Le virus, injecté dans la chambre antérieure de l'œil, ou déposé par scarification sur la cornée (kératite encéphalitique, voir plus loin), chemine vers le cerveau, le long du nerf optique. Il peut être décelé dans ce nerf et dans l'encéphale, avant tout symptôme morbide et avant toute lésion histologique appréciable. C'est ce que prouvent les expériences suivantes :*

EXPÉRIENCE. — Trois lapins, 24, 25 et 22, reçoivent, dans la chambre antérieure de l'œil droit, du virus fixe de passage. Le lapin 24 est sacrifié par saignée quarante-huit heures après l'inoculation, alors qu'il paraissait tout à fait bien portant. On recueille aseptiquement d'une part l'humeur aqueuse, qu'on inocule au lapin 26; d'autre part le nerf optique et un fragment de cerveau, qui sont triturés, émulsionnés, puis injectés, le premier au lapin 27, et le second au lapin 28. Toutes ces inoculations sont faites par voie intracranienne.

Le lapin 25 est sacrifié le huitième jour, ne présentant aucun trouble apparent. On procède de la même manière avec l'humeur aqueuse, le nerf optique et le cerveau.

Le lapin 23 meurt d'encéphalite le quinzième jour (il a servi de témoin) Son humeur aqueuse est inoculée au lapin 23.

Le tableau I (page 71) résume les résultats obtenus :

Cette expérience montre que, quarante-huit heures après l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil, le virus est présent dans le nerf optique et dans le cerveau. Et cependant, l'existence du virus dans l'axe cérébro-spinal n'avait provoqué aucune lésion histologique appréciable. Seul, le lapin témoin 23, mort d'encéphalite après une incubation de quinze jours, présentait des altérations cérébrales caractéristiques.

Cette expérience prouve encore que le virus fait défaut dans l'humeur aqueuse, même chez l'animal mort d'encéphalite. On peut supposer qu'il est détruit par les polynucléaires qui envahissent la chambre antérieure, aussitôt après l'injection, et qu'en raison de son affinité pour les épithéliums ectoder-

miques, il abandonne rapidement l'humeur aqueuse, pour atteindre la rétine et le nerf optique.

TABEAU I. — Lapins inoculés dans la chambre antérieure de l'œil.

NUMÉRO	SACRIFIÉS après	LÉSIONS cérébrales	PRODUITS inoculés	LAPINS inoculés	MORT LE	LÉSIONS cérébrales	PASSAGE
24	48 heures.	Absentes.	Humeur aqueuse.	N° 26	Surviv.	"	"
			Nerf optique.	27	8 <sup>e</sup> jour.	Positif.	Posit. + 7 <sup>e</sup> j.
			Cerveau.	28	7 <sup>e</sup> —	Positif.	"
25	8 <sup>e</sup> jour.	Absentes.	Humeur aqueuse.	40	Surviv.	"	"
			Nerf optique.	39	9 <sup>e</sup> jour.	Positif.	Posit. + 5 <sup>e</sup> j.
			Cerveau.	38	14 —	Positif.	"
23	Mort le 15 <sup>e</sup> j.	Présentes	Humeur aqueuse.	53	Surviv.	"	"

*Le virus chemine donc rapidement le long de la rétine (1) et du nerf optique vers l'axe encéphalo-médullaire.* Sa présence dans ce nerf laisse des traces décelables histologiquement. En effet, nous avons constaté, sur les coupes des nerfs optiques provenant d'animaux infectés par la voie oculaire, des lésions consistant en une accumulation de lymphocytes dans les espaces lymphatiques et en manchons périvasculaires au niveau du névrilemme.

Cette rapidité d'envahissement des centres nerveux est prouvée mieux encore par l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — Quatre lapins, 21-A, 15-O, 14-O et 17-O sont infectés par scarification de la cornée droite avec le *virus fixe C*. Le dernier animal sert de témoin. Aux trois autres, on énuclée l'œil droit un jour, deux jours, quatre jours après l'inoculation.

Résultat. — Le lapin témoin 17-O est mort d'encéphalite le huitième jour, après avoir présenté une kérato-conjonctivite (lésions cérébrales typiques).

Le lapin 21-A, opéré vingt-quatre heures après l'infection, a succombé

(1) Sa présence dans la rétine a été prouvée par des expériences relatées dans notre premier Mémoire.



d'encéphalite le quatorzième jour (lésions caractéristiques, passage positif, mort le cinquième jour).

Le lapin 15-O, opéré quarante-huit heures après l'infection, est mort le dixième jour et a présenté des altérations hémorragiques (passage positif, mort le sixième jour).

Le lapin 14-O, opéré quatre jours après la scarification, présente de la kératite et succombe le neuvième jour (lésions manifestes, passage positif, mort le sixième jour).

Cet essai prouve que, *malgré l'énucléation du globe oculaire vingt-quatre heures après l'application du virus sur la cornée, l'animal contracte l'encéphalite*. Le germe a déjà envahi la rétine et le nerf optique.

On pourrait objecter à cette expérience que le virus, déposé sur la cornée, a gagné le sac conjonctival, et que l'infection s'est faite par la conjonctive, malgré l'énucléation du globe oculaire. Mais nous démontrerons plus loin que la conjonctive saine ne se prête pas à l'envahissement de l'organisme par le germe. En outre, l'expérience suivante, dans laquelle l'inoculation de l'émulsion virulente fut pratiquée, non pas sur la cornée, mais dans l'espace clos de la chambre antérieure de l'œil, élude l'objection formulée plus haut.

EXPÉRIENCE. — On inocule une petite quantité d'émulsion virulente dans la chambre antérieure des lapins 4-B et 7-B, en ayant soin d'éviter tout écoulement de virus vers l'extérieur (cautérisation du point de pénétration de l'aiguille).

L'énucléation du globe oculaire est pratiquée après *vingt-quatre heures* chez le lapin 4-B; après *quatre jours*, chez le lapin 7-B.

Résultat. — Le lapin 4-B (opéré après *vingt-quatre heures*) meurt d'encéphalite le onzième jour (lésions caractéristiques, passage positif, mort après six jours).

Le lapin 7-B (opéré le *quatrième jour*) succombe le onzième jour (altérations typiques, passage positif, mort le septième jour).

Ainsi, malgré l'introduction du virus dans la chambre antérieure et l'extirpation du globe oculaire vingt-quatre heures après, l'animal contracte l'encéphalite. *La rapidité de la propagation du germe le long des nerfs ne laisse donc aucun doute.*

\*  
\* \*

Les résultats précédents prouvent qu'entre le moment où le virus parvient dans l'encéphale et celui où éclatent les symp-

tômes nerveux et apparaissent les lésions, il s'écoule un certain temps (en général quelques jours), pendant lequel on ne constate que de la fièvre et des modifications sanguines. Au cours de l'incubation, le germe cherche à s'acclimater au milieu cérébral; il essaie de vaincre la résistance que lui oppose la cellule nerveuse, dont il tente la pénétration, afin d'y trouver le milieu de culture qui lui convient le mieux.

On pouvait donc supposer que si, par un moyen quelconque, on réussissait à diminuer cette résistance cellulaire et à faciliter la pénétration du microbe dans les neurones cérébraux, la période d'incubation se trouverait raccourcie et l'évolution de la maladie aggravée. Nous avons constaté, à plusieurs reprises, au cours d'une série de passages successifs de virus fixe, que certains animaux succombent d'encéphalite le deuxième jour au lieu du cinquième (chiffre habituel) : la diminution de la résistance cellulaire se trouve, dans ce cas, effectuée spontanément par suite de la réceptivité exceptionnelle de l'animal. La même hypersensibilité peut être réalisée par un artifice, qui consiste à administrer divers *narcotiques* aux lapins, sitôt l'inoculation de virus pratiquée dans le cerveau ou ailleurs.

EXPÉRIENCE. — **Chloral.** — Les lapins 16-B et 18-B sont infectés par voie cérébrale avec du *virus fixe C*. Le premier sert de témoin. Le second reçoit, le jour même de l'inoculation, 0 gr. 25 d'hydrate de chloral par la voie veineuse, et 0 gr. 5 le lendemain. Sommeil profond pendant une heure environ.

Résultat. — Le témoin succombe d'encéphalite le sixième jour. Le lapin chloralisé 18-B meurt le deuxième jour (lésions intenses, à prédominance de polynucléaires; passage positif, mort le cinquième jour).

L'injection intracérébrale de *cerveau normal*, suivi de chloralisation, ainsi que l'injection simple de chloral à des lapins neufs (témoins de l'expérience précédente) permettent la survie des animaux.

EXPÉRIENCE. — **Ether.** — Le lapin 46 B et le lapin 44-B sont infectés comme les précédents. Le premier sert de témoin. Le second est éthérisé par inhalation, dès l'inoculation du virus et le lendemain. Il est malade dès le matin du deuxième jour : sa respiration est fréquente, stertoreuse, il se montre excitable et présente une parésie manifeste des membres antérieurs. L'animal meurt le matin du troisième jour (lésions caractéristiques à prédominance de polynucléaires, passage positif, mort le cinquième jour). Le témoin est bien portant le deuxième et le troisième jour; il succombe d'encéphalite typique le quatrième jour.

EXPÉRIENCE. — **Chloroforme.** — Les lapins 68-B et 67-B sont infectés avec le même virus, mais par la voie de la *chambre antérieure*. Le premier sert de témoin : il succombe d'encéphalite le onzième jour. Le second est chloroformisé le jour même de l'inoculation, ainsi que les jours suivants. Il meurt

d'encéphalite le huitième jour, soit *trois jours plus tôt que le témoin* (lésions caractéristiques, passage positif, mort le cinquième jour).

*Ainsi, certains anesthésiques, en particulier le chloral, le chloroforme et l'éther, exagèrent manifestement le pouvoir pathogène du virus encéphalitique introduit dans le cerveau, ou dans la chambre antérieure de l'œil. Ils affaiblissent la résistance qu'oppose le protoplasma des neurones cérébraux à la pénétration du germe et à sa pullulation intracellulaire. Grâce à leur affinité spécifique pour les cellules nerveuses, due à leur solubilité dans les lipoides [loi d'Owerton et Mayer (1)], ils semblent ouvrir la voie au germe et, lui servant de support, ils le conduisent plus rapidement dans l'intimité du neurone. Il est intéressant de constater que précisément les anesthésiques, qui agissent sur les centres nerveux desquels dépend le sommeil, facilitent l'activité pathogène d'un virus qui offre une affinité pour ces mêmes centres (virus de l'encéphalite dite léthargique).*

CONCLUSIONS. — *La période d'incubation est caractérisée par de la fièvre, suivie d'hypothermie, par une polynucléose et par une diminution de la résistance globulaire. Le virus de l'encéphalite progresse rapidement le long des nerfs. Certains anesthésiques, tels le chloral, l'éther et le chloroforme, abrègent la période d'incubation et aggravent l'évolution de la maladie.*

### III. — Symptômes et évolution de la maladie expérimentale.

Nous n'avons rien à ajouter à ce que nous avons relaté dans notre précédent Mémoire, au sujet de la symptomatologie de l'encéphalite expérimentale, sinon que cette symptomatologie diffère sensiblement chez les animaux infectés par la voie oculaire. Il n'est pas rare, en effet, d'observer, chez les lapins inoculés à la cornée ou dans la chambre antérieure, les symptômes suivants : quelque temps avant la période des paralysies et

(1) Il serait intéressant d'étudier les rapports entre la solubilité des anesthésiques dans les lipoides (coefficient de partage), leur pouvoir narcotique et l'influence favorisante qu'ils exercent à l'égard des virus neurotropes (encéphalite, rage, poliomyélite).

l'apparition de la somnolence, l'animal, calme jusqu'alors, devient agité et *tourne la tête du côté de l'œil inoculé*. Il s'agit d'une déviation de la tête, bientôt suivie de celle de toute la moitié antérieure du corps. Placé sur le sol, le lapin suit le mouvement de l'extrémité céphalique et se met à tourner dans le même sens. Ces troubles peuvent durer plusieurs jours.

Chez d'autres animaux, infectés par la voie cutanée, la maladie débute *par une paralysie du train postérieur*, comme si le virus, adsorbé au niveau de la peau par les terminaisons des nerfs rachidiens, atteignait d'abord la moelle épinière, en cheminant le long de ces nerfs.

#### IV. — Histologie pathologique.

Nos expériences nous ont permis de préciser certains détails d'histologie pathologique de l'encéphalite expérimentale :

1° LES ALTÉRATIONS PARENCHYMEUSES (voy. pl. I, fig. 2, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11 ; pl. II, fig. 8) de l'écorce ont un siège de prédilection, au niveau de la base du cerveau, dans la région de l'hippocampe, et que nous avons dénommé : *zone élective* (pl. I, fig. 11). Cette zone offre, au point de vue du diagnostic anatomo-pathologique de l'encéphalite expérimentale, une signification analogue à celle de la *corne d'Ammon* pour le diagnostic de la rage. *Les lésions qu'on y rencontre prouvent l'affinité élective du virus pour les cellules nerveuses*. En effet, les cellules de la substance grise corticale, atteintes les premières par le germe, sont aussi les premières lésées. Leur noyau devient vésiculeux (pl. I, fig. 8, 9 et 10), la chromatine nucléaire se désagrège et s'accumule à la périphérie, pour s'accoler tout contre la membrane nucléaire ; le nucléole se fragmente, les grains oxyphiles qui en dérivent se répandent dans le suc nucléaire et finissent parfois par s'y dissoudre totalement : d'où l'aspect homogène et la teinte oxyphile que revêt le noyau des cellules nerveuses dans certains cerveaux très altérés. Quant au protoplasme, il perd son aspect tigroïde, et laisse voir des granulations qui retiennent fortement l'éosine (coloration par la méthode de Mann).

Très rapidement, de nombreux polynucléaires s'accumulent



autour des cellules nerveuses lésées, dans l'espace péricellulaire. Ils envahissent le protoplasme du neurone et y creusent des logettes, dues à la dissolution des protéines par quelque ferment protéolytique d'origine leucocytaire. Chose frappante, *ces polynucléaires ne tardent pas à s'altérer et à montrer des lésions avancées de pycnose*. Le noyau est réduit à l'état de grains chromatiques plus ou moins volumineux, entourés de granulations pseudo-éosinophiles. Tout se passe comme si le virus, localisé dans la cellule nerveuse, élaborait quelque *toxine leucolytique*, qui provoquerait la mort et la pycnose des polynucléaires. Parfois l'accumulation des leucocytes à noyaux polymorphes est telle, qu'il se forme dans la zone élective de véritables *abcès miliaires*. Enfin, les phénomènes de *neurono-phagie*, calqués sur ceux que l'on observe dans la *poliomyélite*, au niveau des cellules pyramidales des cornes antérieures de la moelle, y sont fort accusés.

En ce qui concerne les *lésions méningées* et les *manchons périvasculaires*, nous avons constaté le fait nouveau suivant : lorsque par suite d'une exagération spontanée de l'activité pathogène du germe, due à l'hypersensibilité des animaux en expérience, ou à l'emploi d'un artifice, tel que l'anesthésie (voy. pl. I, fig. 2, 5, 6, 7 et pl. II, fig. 8), la période d'incubation se raccourcit (mort des lapins le deuxième ou le troisième jour), l'aspect des lésions, décrit dans notre premier Mémoire, change. L'examen du cerveau révèle alors une *méningite intense, non pas à mononucléaires, mais presque exclusivement à polynucléaires*; et cependant, tous lesensemencements du cerveau restent négatifs. En même temps, les lésions parenchymateuses sont extrêmement accusées, et les abcès miliaires sous-corticaux particulièrement fréquents.

Il convient donc de faire une restriction à la conclusion énoncée dans notre précédent Mémoire : « *Il suffit de constater sur coupes une méningite à polynucléaires pour exclure le diagnostic d'encéphalite expérimentale.* » Ceci n'est vrai que si les ensemencements du cerveau sur les milieux habituels sont positifs.

Il existe, chez le lapin, des encéphalites qui abondent en polynucléaires, mais elles sont exceptionnelles et ne se retrou-



vent que chez les animaux qui succombent le deuxième ou le troisième jour, ainsi qu'il résulte du tableau suivant :

*Fréquence des cas à évolution rapide, au milieu d'une série de passages  
(Virus fixe C, inoculation intracérébrale).*

Lapin 24-O . . . . .	Mort le 6 <sup>e</sup> jour.
— 42-O . . . . .	— 3 <sup>e</sup> —
— 96-O . . . . .	— 5 <sup>e</sup> —
— 71-O . . . . .	— 5 <sup>e</sup> —
— 92-O . . . . .	— 3 <sup>e</sup> —
— 98-O . . . . .	— 3 <sup>e</sup> —
— 16-B . . . . .	— 6 <sup>e</sup> —
— 40-B . . . . .	— 3 <sup>e</sup> —
— 56-B . . . . .	— 6 <sup>e</sup> —
— 77-B . . . . .	— 5 <sup>e</sup> —

*Fréquence de la méningo-encéphalite aiguë à polynucléaires  
chez les lapins morts après deux à trois jours d'incubation.*

Lapin 18-B . . . .	Mort le 2 <sup>e</sup> jour, lésions à polynucléaires.
31-B . . . .	— 5 <sup>e</sup> — — mononucléaires.
30-B . . . .	— 5 <sup>e</sup> — — mononucléaires.
45-B . . . .	— 2 <sup>e</sup> — — polynucléaires.
46-B . . . .	— 3 <sup>e</sup> — — polynucléaires.
57-B . . . .	— 5 <sup>e</sup> — — mononucléaires.

L'ensemble de ces constatations prouve que les altérations de l'encéphalite expérimentale évoluent en deux phases : une *phase aiguë*, à prédominance de polynucléaires, de courte durée, correspondant à l'invasion et à la multiplication intense du virus, suivie lorsque les animaux survivent, d'une seconde phase à caractère *plus chronique*, dans laquelle les éléments mononucléaires abondent, soit au niveau des méninges, soit autour des vaisseaux (manchons périvasculaires).

Il est probable que l'évolution des lésions est analogue chez l'homme, les altérations riches en mononucléaires que l'on découvre chez les sujets morts d'encéphalite correspondant à la *phase chronique*. On peut se demander si l'inconstance de la virulence, pour le lapin, des cerveaux humains n'est pas due précisément à une certaine atténuation que subit le virus pendant cette phase chronique des altérations histopathologiques.

2<sup>o</sup> NEUROCORPUSCULES ENCÉPHALITIQUES. — Les analogies entre la rage et l'encéphalite épidémique ont frappé tous les chercheurs qui se sont intéressés à cette dernière maladie. On

connaît l'importance des corpuscules de Négri dans la rage. Peut-on déceler des formations analogues à ces corpuscules dans la maladie de v. Economo?

Plusieurs auteurs ont décrit des inclusions cellulaires encéphalitiques, surtout chez l'homme. Da Fano et Ingleby (1) ont découvert, dans le protoplasma des cellules nerveuses de la protubérance, des granulations colorables en bleu par le bleu de toluidine, se détachant nettement du cytoplasme violet. Ces granulations (*minute bodies*) existent également dans les nodules constatés par les auteurs dans les *glandes salivaires*. De leur côté, Volpino et Desderi (2) décrivent des corpuscules ressemblant aux corps amylacés, mais non identiques à ces corps. Enfin, Ottolenghi, d'Antona et Tonietti (3) décèlent dans les cellules nerveuses du cerveau et du mésocéphale, chez les animaux inoculés avec leur virus « encéphalitique (4) » des granulations acidophiles, se colorant par la méthode de Mann. Ces granulations existent cependant aussi, d'après les auteurs, chez les animaux non inoculés. Ils les ont trouvées chez l'homme atteint d'encéphalite, au niveau du *locus cœruleus*.

Nous avons réussi à mettre en évidence des corpuscules ayant une ressemblance frappante avec le corps de Négri, chez des lapins ayant reçu le virus encéphalitique fixe par la voie cérébrale (voy. pl. I, fig. 1). Ces *neuro-corps encéphalitiques* se colorent par la méthode de Mann et de Lenz, par le safran-éosine-bleu de Unna, par le panchrome de Laveran, après fixation des pièces au Bouin-Brazil. Ils apparaissent exclusivement dans la *zone élective*, au niveau de la région basale du cerveau (hippocampe), là où les altérations cellulaires sont le plus intenses. Ils se

(1) DA FANO. *British med. journ.*, janvier 1921. Cf. également, MILLER, même périodique, 20 mars 1920, n° 22.

(2) VOLPINO et DESDERI. *Annales d'Igiene*, 1920, n° 2.

(3) OTTOLENGHI, d'ANTONA et TONIETTI. *Policlinico*, 1920.

(4) Les recherches d'OTTOLENGHI, d'ANTONA et TONIETTI (*R. Acad. des physio-critici in Siena*, février 1920, *Policlinico*, n° 39, 27 septembre 1920) concluent à l'existence, dans le sang et le liquide rachidien des encéphalites fébriles, d'un virus filtrant pathogène pour le *cobaye* et le *chat* (Cf. également BASTAI, *Rivista critica di clin. medica*, 25 avril 1910). Ces auteurs ne décèlent que des altérations banales (hyperémie) dans l'encéphale des animaux morts à la suite de l'inoculation, et non pas les lésions si caractéristiques constatées, non seulement chez le lapin, mais aussi chez le cobaye, le singe et la souris, par Levaditi et Harvier. L'identité entre le virus d'Ottolenghi et ses collaborateurs et celui de Levaditi et Harvier reste donc à démontrer.

montrent colorés en rouge vif, surtout dans le noyau de la cellule nerveuse, rarement dans le protoplasma. Au début, il s'agit de petits grains ronds, de 1  $\mu$  environ, qui se fusionnent par la suite, pour revêtir des formes irrégulières, ovalaires ou en bissac. Les neuro-corps sont entourés d'un halo clair (pseudo-capsule) et paraissent posséder une structure difficile à bien définir. Il s'agit, très probablement, d'une dégénérescence oxyphile du nucléole, provoquée par le germe de l'encéphalite, dont la présence dans le noyau des cellules nerveuses paraît ainsi démontrée. Ces corps offrent quelque analogie avec ceux décrits par Sanfelice (1) dans le *Molluscum contagiosum*.

Nous avons essayé de préciser leur fréquence dans le cerveau des animaux morts d'encéphalite, en pratiquant l'examen d'un très grand nombre d'encéphales par les méthodes sus-indiquées. La présence des neuro-corps a été révélée dans environ 13 p. 100 des cas; ils sont donc manifestement plus rares que les corps de Négri dans la rage.

Quoi qu'il en soit, la ressemblance frappante entre les neuro-corps encéphalitiques et les corps de Négri constitue une analogie de plus entre la maladie de v. Economo et la rage.

#### V. — Nouvelles propriétés du virus encéphalitique.

Nous avons insisté, dans notre premier mémoire, sur certaines propriétés du virus encéphalitique, à savoir : sa *filtrabilité*, sa conservation dans la *glycérine* et à l'état *sec*, l'action de la *chaleur* et de l'*acide phénique*, ainsi que celle de l'*autolyse cadavérique*. Depuis, nous avons précisé de nouvelles propriétés et complété certains détails concernant celles qui avaient été déjà étudiées.

1° DILUTION. — *A quelle dilution le virus encéphalitique est-il encore capable de conférer la maladie aux animaux sensibles?*

EXPÉRIENCE. — 0 gr. 25 de cerveau, provenant d'un lapin infecté par voie cérébrale et mort d'encéphalite, sont triturés, puis émulsionnés dans 25 cent. cubes d'eau salée isotonique. Cette émulsion à 1 p. 100 sert à préparer des dilutions à 1 p. 1.000, 1 p. 10.000, 1 p. 100.000, 1 p. 1.000.000. On injecte 0,25 de chaque dilution dans le cerveau d'un lapin. Un autre animal, servant de

(1) SANFELICE, *Jubilé Melchnikoff*, 16 mars 1915, p. 328, Masson.

témoin, reçoit la suspension cérébrale concentrée. Le résultat de l'expérience est résumé dans le tableau suivant :

TITRE DE LA SOLUTION	LAPIN N°	RÉSULTAT
Solution concentrée . . . . .	65-M	Mort le 5 <sup>e</sup> jour.
Dilution à 1/100 . . . . .	64-M	— 6 <sup>e</sup> —
— 1/1.000 . . . . .	63-M	— 7 <sup>e</sup> —
— 1/10.000. . . . .	62-M	Survit.
— 1/100.000 . . . . .	61-M	—
— 1/1.000.000 . . . . .	60-M	—

L'expérience montre que le *virus encéphalitique fixe* est pathogène, par injection intracérébrale, à la dilution de 1 : 1.000 et qu'il se montre inoffensif à une concentration dix fois moindre (1/10.000).

2° DESSICCATION. — Nos premiers essais nous avaient montré que le germe encéphalitique desséché, soit dans le vide sulfurique, soit sur de la potasse à 22°, conserve sa virulence au moins pendant *quatre jours*. De nouveaux essais ont prouvé que la dessiccation permet la conservation de la virulence pendant un temps bien plus long.

EXPÉRIENCE. — Du cerveau virulent est desséché dans le vide sur du pentoxyde de phosphore. La virulence de la poudre est éprouvée par injection intracranienne, le *cinquième jour* et le *quarante-quatrième jour*.

*Lapin 21*, reçoit une émulsion de la poudre desséchée depuis *quarante-quatre jours*. Il succombe d'encéphalite le troisième jour (passage positif).

*La dessiccation dans le vide permet donc de conserver la virulence du germe encéphalitique pendant quarante-quatre jours au moins.*

3° ACTION DE LA CENTRIFUGATION. — EXPÉRIENCE. — Une émulsion cérébrale virulente est centrifugée (centrifugeur Jouan) pendant vingt minutes. Le liquide surnageant est à peine opalescent.

*Lapin 50-M*, reçoit dans le cerveau 0 c. c. 2 de l'émulsion non centrifugée. Il meurt d'encéphalite le sixième jour (lésions caractéristiques). *Lapin 53-M*, est inoculé par la voie intracranienne, avec le liquide surnageant (0 c. c. 2). Il succombe d'encéphalite le huitième jour (altérations typiques).

*La centrifugation prolongée d'une émulsion cérébrale virulente ne débarrasse pas le liquide surnageant de son pouvoir pathogène.*

4° ACTION DE LA BILE. — Il a été démontré que la bile détruit *in vitro* le virus rabique (Vallée, Kraus, v. Eisler) et qu'elle se montre indifférente à l'égard du germe de la poliomyélite (Landsteiner et Levaditi) (1). Exerce-t-elle une action sur le virus encéphalitique?

EXPÉRIENCE. — On ajoute à 1 cent. cube d'émulsion cérébrale virulente (préalablement clarifiée par centrifugation) 0 c. c. 5 de bile de lapin. Un mélange témoin est fait avec les mêmes quantités de virus et d'eau salée isotonique. Séjour pendant vingt heures à la glacière, puis inoculation dans la chambre antérieure de l'œil au lapin 43-M (*mélange de virus et de bile*) et 44-M (*mélange de virus et d'eau salée*). Ce dernier lapin témoin présente une kératite intense et de la conjonctivite; il meurt d'encéphalite le vingt et unième jour (lésions intenses et caractéristiques; passage positif, mort le cinquième jour). Le lapin 43-M, inoculé avec le virus soumis à l'action de la bile, offre une opacité de la cornée, mais survit. Cinquante-trois jours après, on essaie sa réceptivité en lui inoculant du virus actif par scarification de la cornée de l'œil opposé (le lapin 33-A sert de témoin). Le lapin 43-M présente une kératite intense le deuxième jour et succombe le treizième avec des altérations typiques et marquées d'encéphalite. Le témoin se comporte de même, mais après une incubation plus courte (neuf jours).

Dans une seconde expérience, nous nous sommes servis de la voie cornéenne pour éprouver la virulence du mélange de virus et de bile. On ajoute à une émulsion dense de cerveau virulent un volume équivalent de bile de bœuf stérilisée. Séjour pendant vingt heures à la glacière. Les lapins 73-A et 74-A sont inoculés par scarification de la cornée avec le mélange virus + bile; le lapin 75-A, servant de témoin, reçoit, par la même voie, un mélange de virus et d'eau salée isotonique. Ce dernier animal meurt d'encéphalite le dixième jour (lésions histologiques intenses). Le lapin 73-A montre une kératite le cinquième jour, mais survit. L'autre animal (74-A) ne réagit pas localement et survit également. Trente-quatre jours après l'inoculation, on répète à nouveau la scarification cornéenne avec un mélange de bile et de virus, simultanément sur les deux yeux du lapin 73-A et du lapin neuf 13-O. Ni l'un ni l'autre ne contractent l'encéphalite. Quarante jours après la première scarification, pour le premier animal, et six jours pour le second, on essaie leur réceptivité en leur inoculant, par la même voie, du virus frais (le lapin 32-O sert de témoin). Les trois animaux présentent une kérato-conjonctivite et succombent d'encéphalite le dixième jour.

L'ensemble de ces recherches met en lumière l'action destructive exercée *in vitro* par la bile sur le germe de l'encéphalite. L'inoculation, soit à la cornée, soit dans la chambre antérieure, du virus neutralisé par la bile, ne confère aucune immunité, ni locale, ni générale. Au point de vue de sa sensibilité à l'égard de la bile, le virus encéphalitique se comporte donc comme celui de la rage.

(1) LANDSTEINER et LEVADITI. Ces *Annales*, 25, 1911, p. 806.



5° ACTION DES MATIÈRES COLORANTES. — Nous avons étudié l'action *in vitro* de plusieurs matières colorantes sur le virus encéphalitique, à savoir : le *Ch'orhydrate de parafuchsine*, le *Trypanroth*, le *Tryparosan*, le *Bleu de méthylène* (médicinal), le *Bleu de méthylène argenté*.

EXPÉRIENCES. — Solutions des couleurs à 1/100, stérilisées pendant 10 minutes à 120°. Mélange à parties égales de virus (émulsion clarifiée par centrifugation) et des solutions colorées; contact pendant trois heures à 37°. Injection de 0 c. c. 1 dans la chambre antérieure de l'œil.

Résultats :

- 1° *Chlorhydrate de parafuchsine*. — *Lapin 39-B*. Meurt le vingt-quatrième jour (absence de lésions, passage négatif);
- 2° *Trypanroth*. — *Lapin 10-B*. Meurt le trente et unième jour (absence de lésions);
- 3° *Tryparosan*. — *Lapin 11-B*. [Survit. Réinfecté trente-quatre jours après, en même temps que le témoin 2-A, il meurt d'encéphalite le huitième jour (lésions caractéristiques). Le témoin succombe le neuvième jour (lésions typiques);
- 4° *Bleu de méthylène*. — *Lapin 9-B*. Meurt le vingt-troisième jour (absence de lésions);
- 5° *Bleu de méthylène argenté*. — *Lapin 93-O*. Survit. Réinfecté trente-quatre jours après, en même temps que le témoin 2-A (voir plus haut), meurt d'encéphalite le neuvième jour (lésions typiques).
- 6° *Lapin témoin 78-B* : Meurt d'encéphalite le douzième jour (lésions caractéristiques intenses).

Chez les animaux ayant reçu dans la chambre antérieure le mélange de couleur et de virus, il a été constaté une forte réaction locale : opacité de la cornée et exsudat fibrino-leucocytaire.

Cette expérience montre que toutes les couleurs employées détruisent le virus encéphalitique *IN VITRO*; l'injection du mélange dans la chambre antérieure ne provoque ni maladie, ni immunité locale ou générale.

6° ACTION DES ANTISEPTIQUES. — Nous avons étudié l'action *in vitro* de divers antiseptiques, tels que le *thymol*, l'*huile mentholée*, le mélange de *menthol*, *salol* et *acide borique*, et le *permanganate de potasse*. Seules les expériences faites avec ce dernier mélange et le permanganate ont fourni des résultats probants. Les voici :

EXPÉRIENCES. — 1° Mélange	{	<i>Menthol</i> . . . . .	0 gr. 2
		<i>Salol</i> . . . . .	5 gr.
		<i>Acide borique</i> . .	20 gr.

On ajoute à 2 cent. cubes d'émulsion virulente 0 gr. 05 de la poudre. Contact pendant deux heures à la température de la chambre. Injection au lapin 50-A (0 c. c. 2 dans le cerveau). Mort le troisième jour (lésions typiques).

2° *Permanganate de potasse* à 2 p. 1.000. On fait un mélange, à parties égales, de virus et de la solution de permanganate. Après une heure de contact à la température de la chambre, on en inocule 0 c. c. 2 dans le cerveau du lapin 58-A. L'animal survit. Un lapin *témoin* 56-A, ayant reçu le virus seul, succombe d'encéphalite le sixième jour.

Ainsi la poudre *menthol-salol-acide borique* ne paraît pas détruire le virus encéphalitique *in vitro*, tandis que le permanganate de potasse à 1 p. 1.000 le neutralise complètement. *Puisque la contamination, dans la maladie de v. Economo, se fait surtout par le naso-pharynx* (v. notre premier Mémoire), *il serait indiqué de pratiquer des lavages du nez et de la gorge au permanganate, afin de détruire le germe et d'empêcher sa pénétration par la muqueuse naso-pharyngée.*

7° CONSERVATION DU VIRUS DANS LE LAIT ET L'EAU. — Il était intéressant d'examiner la conservation du virus encéphalitique dans le lait et dans l'eau, afin de préciser si la maladie peut se transmettre par ingestion d'eau ou de lait contaminés.

EXPÉRIENCE. — On ajoute à 5 c. c. de lait de vache, stérilisé par tyndallisation, 1 c. c. d'émulsion cérébrale virulente. Des mélanges semblables, mais dans lesquels le lait est remplacé par l'eau stérilisée, sont préparés simultanément. Le tout est conservé à la température de la chambre.

- a) **Lait.** — 1<sup>er</sup> essai : Après cinq jours de conservation, injection de 0 c. c. 2 dans le cerveau du lapin 36. Encéphalite le sixième jour (passage positif).  
 2<sup>e</sup> essai : Après quinze jours de conservation, inoculation au lapin 54. Encéphalite le cinquième jour (passage positif).  
 3<sup>e</sup> essai : Après soixante jours de conservation, inoculation au lapin 99. Encéphalite le neuvième jour (passage positif).  
 4<sup>e</sup> essai : Après quatre-vingt-seize jours de conservation, inoculation au lapin 38-O. Encéphalite le septième jour (passage positif).  
 5<sup>e</sup> essai : Après cent trent-trois jours de conservation, inoculation au lapin 85-A. L'animal survit. Réinfecté vingt-trois jours après, il succombe d'encéphalite le quatrième jour (lésions typiques).  
 b) **Eau.** — Après quinze jours de conservation, inoculation au lapin 55. Encéphalite le septième jour (passage positif).

Ces expériences montrent que le virus encéphalitique se conserve à la température de la chambre au moins quatre-vingt-

*seize jours dans le lait et quinze jours dans l'eau.* Cette conservation, pendant un temps assez prolongé, rend plausible l'hypothèse d'après laquelle l'eau et surtout le lait pourraient jouer le rôle de vecteur de germes dans la propagation de l'encéphalite épidémique (1).

8° DIFFUSION. — Le germe de l'encéphalite est-il diffusible dans un milieu qui permet la conservation de ses qualités pathogènes? Nous avons entrepris deux séries de recherches dans cette direction : la première concerne la diffusion dans la *glycérine*, la seconde la diffusibilité dans la *gélatine*.

a) *Diffusion dans la glycérine.* — Un fragment de cerveau virulent est introduit dans un petit flacon contenant de la glycérine, en même temps qu'un fragment de cerveau et de rein provenant d'un lapin neuf. Le tout est conservé à la température de la chambre et à l'obscurité. Des essais de virulence (inoculations intracérébrales) ont été pratiqués le neuvième et le vingt-neuvième jour.

Résultat :

MATÉRIEL INOCULÉ	1 <sup>er</sup> ESSAI (9 <sup>e</sup> JOUR)	2 <sup>e</sup> ESSAI (29 <sup>e</sup> JOUR)
Cerveau virulent. .	Positif (+ 8 <sup>e</sup> jour).	Positif (+ 8 j.), passage positif.
— normal. .	Négatif.	Négatif.
Rein normal. . . .	Négatif.	Négatif.
Glycérine . . . . .	Négatif.	Négatif.

Cette expérience prouve que *le germe de l'encéphalite ne diffuse ni dans la glycérine, ni dans les fragments d'organes (cerveau, rein) normaux, qui se trouvent en contact presque immédiat avec le cerveau virulent.*

b) *Diffusion dans la gélatine.* — On verse dans un large tube à essai contenant de la gélatine solidifiée (20 p. 100) une émulsion virulente, préalablement filtrée sur papier filtre (4 cent. cubes). Le tout est conservé à la température du laboratoire. Le septième jour, on recueille l'émulsion qui surnage et on découpe le cylindre de gélatine en trois tronçons. Chacun de ces tronçons, ainsi que l'émulsion surnageante, servent à infecter des lapins par la voie cérébrale.

Résultats : Lapin 5-A, reçoit l'émulsion. Mort d'encéphalite le septième jour.  
 — 7-A, — le fragment de gélatine supérieure = survit.  
 — 8-A, — — — — — moyen = survit.  
 — 6-A, — — — — — inférieur = survit.

(1) Des essais de culture dans le lait de vache et de femme, à 37°, sont restés négatifs.

*Le virus encéphalitique ne diffuse pas dans la gélatine.*

CONCLUSIONS. — *Le virus de l'encéphalite se conserve longtemps dans l'eau et le lait, ainsi qu'à l'état sec; il est détruit par la bile et certaines couleurs et antiseptiques (tel le bleu de méthylène et le permanganate de potasse); il agit après dilution au 1/1.000 dans l'eau salée isotonique, et ne paraît pas diffuser facilement dans la glycérine et la gélatine.*

## VI. — Voies de pénétration.

La pénétration du virus par *la voie cérébrale, oculaire* (chambre antérieure) et par celle des *nerfs périphériques*, ainsi que par la *voie cutanée, sanguine, péritonéale, gastrique et salivaire* (glande sous-maxillaire), a été étudiée dans notre premier Mémoire. Nous avons indiqué également que le *testicule* et la *muqueuse nasale* peuvent servir de portes d'entrée. Ce chapitre est consacré à l'examen de nouveaux faits concernant le mode d'inoculation et les voies de pénétration du germe encéphalitique.

1° VOIE INTRAMUSCULAIRE. — On injecte dans le muscle de la nuque du *lapin 31-M* 2 cent. cubes de virus fixe et on renouvelle cette inoculation quarante-huit heures après. L'animal est malade le onzième jour et meurt d'encéphalite le douzième (lésions caractéristiques). Le cerveau, conservé quinze jours dans la glycérine, est injecté par voie cérébrale au *lapin 4-A*. Celui-ci succombe d'encéphalite le huitième jour (passage positif).

2° VOIE INTRAPÉRITONÉALE. — Des expériences antérieures nous avaient montré que le virus, après quelques passages, devenait inoffensif, lorsqu'on l'introduisait par la voie péritonéale. Répétées plus tard, alors que le germe, par suite de nombreux passages, s'était mieux adapté à l'organisme du lapin, ces expériences ont fourni des résultats positifs.

EXPÉRIENCE. — On inocule dans le péritoine des *lapins 69-M* et *91-M*, 10 cent. cubes d'émulsion cérébrale virulente; l'inoculation intrapéritonéale est répétée huit jours après. Le *lapin 91-M* succombe le quinzième jour. Le *lapin 89-M* meurt le dix-neuvième jour; on constate chez ce dernier des lésions cérébrales caractéristiques.

L'ensemble de ces recherches montre que *le virus encéphalitique est pathogène pour le lapin par inoculation intramuscu-*

laire; il se comporte à ce point de vue comme le virus rabique. Par la voie péritonéale, le microbe n'est actif qu'à la condition d'avoir subi de nombreux passages cérébraux sur le lapin. Nous avons vu que, dans ces conditions, il est également infectant pour la souris.

D'ailleurs, le virus semble disparaître assez rapidement de l'exsudat péritonéal, ainsi qu'il résulte de l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — Les lapins 78-M et 1-A reçoivent 10 cent. cubes d'émulsion virulente dans la cavité péritonéale. Le premier est sacrifié le deuxième jour. Le péritoine renferme environ 0 c. c. 5 d'exsudat, que l'on dilue par moitié avec de l'eau salée isotonique (lavage du péritoine). Le liquide exsudatif est inoculé dans le cerveau du lapin 35-A; celui-ci succombe d'encéphalite le cinquième jour (lésions intenses, passage positif). Le lapin 1-A est sacrifié le troisième jour. On recueille dans son péritoine 1 cent. cube environ d'exsudat contenant des mononucléaires, dont on injecte 0 c. c. 2 par voie cérébrale au lapin 14-A; celui-ci succombe le treizième jour, sans lésions du cerveau (passage négatif).

*Le virus de l'encéphalite, introduit dans la cavité péritonéale du lapin, y est présent le deuxième jour, et disparaît le troisième. Encore une analogie avec le virus rabique qui, lui aussi, disparaît rapidement du péritoine.*

3° VOIE TRACHÉALE (1). — Une émulsion virulente, préalablement centrifugée, est inoculée à la dose de 0 c. c. 5 dans la trachée du lapin 20-A. L'animal succombe le quinzième jour. On constate, à la nécropsie, un état congestif du poumon. Les cultures du cerveau restent négatives. L'étude histologique montre des lésions caractéristiques de l'encéphale, localisées au niveau de la « zone élective ». Passage cérébral sur le lapin 93-A; celui-ci meurt d'encéphalite le cinquième jour (lésions typiques).

*Le virus encéphalitique est donc pathogène lorsqu'il est inoculé par la voie trachéale.*

4° RÉCEPTIVITÉ DE LA MUQUEUSE CONJONCTIVALE. — Nous avons conclu, de nos premières recherches, que « si la muqueuse nasale oppose une certaine résistance à la pénétration du virus dans l'organisme, par contre, la même muqueuse, une fois lésée par un traumatisme, ou par un processus inflammatoire artificiel, devient perméable à ce virus ». Il en est de même pour la

(1) Une expérience analogue, faite avec du virus moins adapté à l'organisme du lapin nous avait donné un résultat négatif (v. notre premier Mémoire).



*muqueuse conjonctivale*, ainsi qu'il résulte des expériences suivantes :

EXPÉRIENCES. — 1° *Instillation de virus dans le sac conjonctival*. Les lapins 19-B et 17-B reçoivent dans le sac conjonctival plusieurs gouttes d'émulsion virulente (virus de passage); on répète cette instillation le lendemain. Les deux animaux n'ont aucune réaction locale et survivent.

2° *Badigeonnage de la conjonctive* (lésion traumatique). On badigeonne fortement la conjonctive gauche du lapin 46-A à l'aide d'un tampon imbibé de virus. Deux jours après, conjonctivite, s'accompagnant bientôt d'une légère kératite périphérique (pas de suppuration). Ces troubles locaux disparaissent, mais l'animal maigrit et succombe le *quinzième jour*. Lésions typiques, passage positif (mort le cinquième jour).

3° *Instillation de virus dans le sac conjonctival, après badigeonnage de la conjonctive à l'huile de croton* (inflammation préalable).

Le lapin 43-A reçoit dans le sac conjonctival une goutte d'huile de croton. Peu après, on introduit dans le même sac quelques gouttes d'émulsion virulente. Le lendemain, on constate un chémosis intense et une suppuration de la conjonctive. Ces phénomènes s'atténuent le cinquième jour, mais on observe alors de la kératite. L'animal succombe le *dixième jour*. Lésions caractéristiques, passage positif (mort le cinquième jour).

Ces expériences prouvent que la muqueuse conjonctivale se comporte comme la muqueuse nasale, pour la pénétration du virus encéphalitique. Tant que ces muqueuses conservent leur intégrité anatomique, elles s'opposent à la diffusion du germe; mais, dès que cette intégrité est compromise et que l'épithélium est lésé, soit par un traumatisme, soit par un processus inflammatoire quelconque, elles cessent d'opposer une barrière infranchissable; le germe les envahit, y cultive, s'insinue dans les terminaisons nerveuses et, cheminant le long des nerfs, réussit à atteindre l'axe cérébro-spinal.

\*  
\* \*

5° KÉRATITE ENCÉPHALITIQUE. — Nous avons montré dès février 1921 (1) que le virus de l'encéphalite, inoculé par scarification à la cornée du lapin, non seulement engendre une pustule cornéenne, accompagnée de kératite interstitielle et de conjonctivite suppurée, mais provoque, en plus, une généralisation de l'infection et la mort de l'animal par encé-

(1) LEVADITI et HARVIER. *C. R. de la Soc. de Biol.*, séance du 12 février 1921, 84, p. 300.

phalite aiguë. Voici les détails de quelques-unes de nos expériences :

EXPÉRIENCE. — Le 18 septembre 1920, on scarifie la cornée droite du lapin 28-M à l'aide d'un couteau de Graefe chargé d'une émulsion épaisse de cerveau virulent ; on frotte la surface scarifiée au moyen d'un tampon imbibé de la même émulsion. Rien d'appréciable après vingt-quatre heures, mais le *deuxième jour*, on constate le long des stries de scarification une opacité centrale de la cornée et une conjonctivite, qui augmentent de jour en jour. Le 26 septembre, kératite (pustule de la cornée) très marquée, cercle rouge au niveau du limbe, hyperémie des vaisseaux de la sclérotique, suppuration abondante du sac conjonctival, déterminant un accolement des paupières. Le *onzième jour*, l'*animal tourne la tête du côté de l'œil scarifié*, paraît malade. Il succombe le douzième jour. Cerveau stérile (ensemencements sur milieux habituels, aérobie et anaérobie). Altérations cérébrales et méningées caractéristiques (ces altérations sont localisées surtout à la base du cerveau). Un passage fait avec la matière cérébrale sur le lapin 68-M engendre l'encéphalite, après une incubation de six jours.

Cette expérience, répétée un très grand nombre de fois, et avec toutes nos souches de virus, a toujours fourni des résultats identiques. *Les animaux inoculés par la voie cornéenne ont présenté, entre vingt-quatre et quarante-huit heures, une pustule cornéenne accompagnée de conjonctivite purulente, et sont morts d'encéphalite six à treize jours après l'inoculation.*

C'est bien le virus de l'encéphalite qui engendre cette pustule cornéenne, et non pas les microbes saprophytes de la conjonctive qui ont pu souiller la plaie de la cornée scarifiée. En effet, *la même inoculation, pratiquée non plus avec du virus frais, mais avec une émulsion de cerveau chauffée à 100°, pendant dix minutes, reste sans effet*, comme le prouve l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — Scarification de la cornée gauche du lapin 43-M avec une émulsion virulente chauffée pendant 10 minutes à 100°. Aucune lésion cornéenne. L'animal survit (1).

L'examen des frottis de la cornée, pratiqué chaque jour (coloration au Giemsa, après fixation à l'alcool, ou par le procédé de Schaudinn), montre, au début, de très nombreuses cellules épithéliales, dont quelques-unes offrent des inclusions ressemblant aux *corpuscules de Guarnieri*. Il s'agit de formations chromatiques incluses dans le protoplasma et situées

(1) Résultat identique avec le virus chauffé pendant une heure à 55°.

plus ou moins près du noyau. A ce moment, on décèle relativement peu de polynucléaires pseudo-éosinophiles, sans germes d'infection secondaire (staphylocoques), les premiers jours. Plus tard, les cellules épithéliales se raréfient; on constate une grande accumulation de polynucléaires, en partie nécrosés. Cette polynucléose locale coïncide avec une pullulation plus ou moins intense de germes banaux (cocci prenant le Gram ou petits bacilles Gram-négatifs).

HISTOLOGIE PATHOLOGIQUE (voy. pl. I, fig. 4 ; pl. II, fig. 5 et 9):

a) *Phase du début.* — Pendant les premiers jours, on observe des lésions presque exclusivement épithéliales. Le long des stries de scarification, les cellules de la couche basale montrent un noyau très vésiculeux, pauvre en chromatine et pourvu d'un nucléole volumineux, qui se colore d'une façon intense en rouge par la méthode de Mann. Autour de ce noyau vésiculeux se creuse une vacuole souvent disposée en demi-lune. Le protoplasma des cellules épithéliales renferme des granulations chromatiques, teintées en bleu ou en rouge (coloration au safran éosine-bleu de polychrome de Unna; Mann). Certaines cellules sont dissociées par des leucocytes polynucléaires, qui se dirigent le long des espaces cellulaires, de la profondeur vers la surface. Enfin, sur certaines coupes, on décèle des figures de karyokynèse intéressant les cellules des couches épithéliales profondes.

b) *Phase tardive.* — Plus tard, l'épithélium desquame, principalement au centre de la cornée, en même temps qu'apparaissent des lésions de kératite interstitielle aiguë. Ces lésions consistent en une accumulation de polynucléaires, qui dissèquent les lames cornéennes et ne tardent pas à montrer des signes de dégénérescence. Il se forme, à la surface de l'ulcération, de véritables abcès miliaires, formés par des leucocytes, dont le noyau est réduit à l'état de grains chromatiques plus ou moins déformés. Les microbes d'infection secondaire se retrouvent précisément au niveau de ces petits abcès.

Cette inflammation aiguë à polynucléaires est remplacée, au niveau du *limbe*, par une réaction à éléments mononucléaires, lymphocytes, cellules plasmatiques et gros mononucléaires. Ces derniers renferment du pigment. On constate également

une ébauche de manchons périvasculaires dans les processus ciliaires, ainsi qu'un exsudat composé de polynucléaires et de gros mononucléaires pigmentophores, dans la chambre antérieure.

Quant à la conjonctive, elle est le siège d'une inflammation aiguë de la sous-muqueuse et d'altérations dégénératives de l'épithélium de recouvrement.

En somme le virus provoque, au niveau de la cornée, des lésions qui ressemblent fort à celles engendrées par la vaccine. L'analogie est d'autant plus frappante qu'il est possible de retrouver dans la pustule cornéenne encéphalitique non seulement des formations ressemblant au *Cytoryctes variolo-vaccinæ* de Guarnieri (corpuscules de Guarnieri), mais aussi les inclusions de Prowaczek (*chlamydozoaires*).

La réceptivité de la cornée des lapins à l'égard du germe de l'encéphalite, ainsi que la réaction locale inflammatoire déterminée par ce germe, permettent de le rapprocher du virus de la variole et de la vaccine. Nous verrons plus loin que d'autres faits accentuent encore cette analogie.

*Transmission de l'encéphalite en série par inoculation cornéenne.* Il est possible de transmettre l'encéphalite en série d'un lapin à l'autre, en prélevant le virus sur la cornée atteinte de kératite et en l'inoculant, par scarification, à la cornée d'un animal neuf.

EXPÉRIENCE. — Le *lapin G* est inoculé par scarification à la cornée. Il meurt d'encéphalite le neuvième jour, après avoir présenté une kératite intense (passage positif). Cinq jours après l'inoculation, alors que l'inflammation de la cornée était très apparente, on prélève, par raclage, l'exsudat de cette cornée, qu'on inocule par scarification cornéenne au *lapin 20*. Celui-ci présente une kératite le deuxième jour et meurt d'encéphalite le dixième jour (passage positif). Nouvelle infection en partant de l'œil du *lapin 20*, pratiquée sur la cornée du *lapin 44*. Celui-ci, atteint à son tour de kératite, succombe d'encéphalite le douzième jour. Un troisième passage reste négatif.

Cette expérience montre qu'il est possible de transmettre l'encéphalite en série, en utilisant exclusivement la cornée comme porte d'entrée. Dans certains cas, les passages s'arrêtent au bout de quelque temps. Mais si l'on utilise un virus plus actif et si l'on a soin de faire des passages dès le troisième ou le quatrième jour, la transmission en série peut être continuée



indéfiniment (voir plus loin : *virus salivaire de porteurs de germes*). Il semble que, passé ce délai de trois à quatre jours, la cornée s'appauvrisse en virus, probablement par suite de l'infection secondaire dont elle est le siège.

\*  
\* \*

6° VOIE CUTANÉE. — Différentes méthodes ont été employées pour préciser la réceptivité de la peau à l'égard du virus de l'encéphalite. Ce sont : *la scarification simple, l'injection intradermique et le procédé de Calmette-Guérin*.

a) *Scarification*. — Des expériences résumées dans notre premier Mémoire avaient montré qu'il était impossible de conférer la maladie au lapin et au cobaye par scarification cutanée. Il en est de même lorsqu'on expérimente sur le singe.

EXPÉRIENCE. — On scarifie la peau du bord labial du *Macacus cynomolgus* n° 10 et on dépose à la surface blessée du virus de passage. *Aucune lésion locale*.

b) *Injection intradermique*. — On inocule quelques gouttes de virus dans le derme du lapin 37-M (peau de l'abdomen et de l'oreille gauche). Même opération sur les cobayes 12 et 13. Les animaux survivent sans présenter de lésions locales ou de troubles généraux.

c) *Procédé de Calmette-Guérin*. — Des considérations que nous exposerons plus loin, nous ont conduits à penser que le germe de la maladie de v. Economo devait avoir quelque affinité pour le revêtement épithélial de la peau. Nous avons constaté, en effet : 1° *que l'inoculation du germe à la peau du lapin engendre des lésions locales*; 2° *que cette inoculation peut être suivie d'une infection généralisée, aboutissant à une encéphalite mortelle, transmissible en série*.

EXPÉRIENCE I. — *Virus fixe de passage*, d'origine cérébrale (Virus C). Une émulsion épaisse de cerveau est appliquée par badigeonnage sur la peau du lapin 4-S, par le procédé Calmette-Guérin (peau épilée, puis rasée, scarification à la pipette brisée, après lavage préalable à l'eau salée isotonique). Le surlendemain l'animal présente une légère irritation de la peau qui, les jours suivants, se recouvre de petites squames; le derme est légèrement infiltré. Ça et là, on constate de petites papules qui se recouvrent de croûtes rougeâtres. L'animal succombe le *onzième jour*. Culture du cerveau négative. *Examen histologique*: lésions d'encéphalite parenchymateuse et manchons périvasculaires, localisées surtout au niveau du mésocéphale; méningite à mononucléaires de la région basale du cerveau. Un passage cérébral est fait



sur le *lapin* 52-S, qui meurt d'encéphalite le troisième jour (deuxième passage positif, mort le cinquième jour).

EXPÉRIENCE II. — *Virus salivaire des porteurs* (1). Même dispositif expérimental appliqué au *lapin* 45-S. Le lendemain, on constate, sur la peau, des stries rouges qui, le surlendemain, sont surélevées, d'aspect papuleux, couvertes de squames. Ces lésions s'accroissent jusqu'au sixième jour. A ce moment, la croûte enlevée laisse voir une surface érodée et légèrement suintante. Le dixième jour, il existe une infiltration diffuse du derme. L'animal meurt le douzième jour d'encéphalite (méningite à mononucléaires, infiltration et neurophagie au niveau de la zone élective). Le cerveau du *lapin* 45-S sert à faire un passage intracranien sur le *lapin* 39-E, et une inoculation cutanée au *lapin* 37-E. Le *lapin* de passage meurt d'encéphalite le cinquième jour. Quant à l'animal infecté par voie cutanée, il offre les mêmes lésions que le *lapin* 45-S et succombe le douzième jour. Son cerveau est utilisé pour faire une troisième inoculation cutanée au *lapin* 92-E. Ce dernier offre de l'érythème papuleux et, le neuvième jour, présente des signes nets de paralysie du train postérieur; il meurt le onzième jour (2).

*Le virus existe au niveau des lésions cutanées, ainsi que le prouve l'expérience suivante :*

EXPÉRIENCE. — Sur le *lapin* 45-S, on prélève les troisième et sixième jours, au niveau des papules cutanées, un peu de sérosité obtenue après raclage. Cette sérosité est inoculée par scarification à la cornée droite (sérosité prélevée le troisième jour) et à la cornée gauche (sérosité prélevée le sixième jour) du *lapin* 72-S. Apparition de kératite bilatérale, qui guérit au bout de quelques jours. L'animal est malade le huitième jour, et succombe d'encéphalite le neuvième jour.

Il résulte de ces recherches que l'inoculation du virus encéphalitique à la peau provoque des lésions cutanées, caractérisées par une dermite papulo-squameuse contenant le virus de la maladie. Cette inoculation est suivie d'une localisation du germe dans l'axe cérébro-spinal, déterminant la mort de l'animal par l'encéphalite. Il est intéressant de rapprocher ces résultats positifs de ceux qui démontrent l'innocuité de ce germe introduit dans le tissu cellulaire sous-cutané, ou dans le derme lui-même, chez le *lapin* ou le cobaye. C'est là une des preuves de l'affinité ectodermique dont le virus encéphalitique est doué.

Nous avons montré dans notre premier Mémoire que le virus chemine le long des nerfs. Il est vraisemblable d'admettre qu'après avoir pullulé au niveau de l'épiderme, le microbe envahit les terminaisons nerveuses de la peau et emprunte la

(1) Voir pour la nature et les caractères de ce virus le chapitre VIII.

(2) Plusieurs autres passages ont été effectués depuis.

voie des nerfs rachidiens centripètes pour atteindre le système nerveux central. Le fait que certains de nos animaux, inoculés à la peau, sont morts avec des symptômes de paralysie du train postérieur, semble plaider en faveur de cette marche du germe du revêtement cutané vers la moelle épinière; le long des nerfs spinaux.

CONCLUSIONS. — *Le virus encéphalitique est pathogène pour le lapin par la voie intramusculaire, intrapéritonéale et conjonctivale (après lésion de la muqueuse). Il engendre une pustule cornéenne, accompagnée de kérato-conjonctivite et suivie d'encéphalite. La maladie peut être transmise en série par passage de cornée à cornée. Le germe offre une affinité marquée pour l'épithélium cutané (ectoderme).*

## VII. — Virulence des humeurs et des organes.

a) VIRULENCE DU SANG. — Nous avons montré, l'an dernier, qu'il était impossible de déceler le virus encéphalitique dans le sang circulant chez les animaux sacrifiés en pleine infection. Nous avons répété depuis ces expériences et, poussant l'analyse plus loin, nous avons obtenu les mêmes résultats négatifs, ainsi qu'il résulte du protocole suivant :

EXPÉRIENCE. — Le lapin 40-B, inoculé dans le cerveau, est très malade le cinquième jour. On recueille le sang de la *veine jugulaire* par ponction et aspiration à la seringue, et le *sang carotidien*, par le procédé de la saignée habituelle. Le sang est citraté, puis centrifugé. On recueille séparément le sérum du sang artériel (après coagulation), les leucocytes et les hématies du sang veineux et artériel, et on les injecte à des lapins par voie cérébrale (0 c. c. 2) :

<i>Leucocytes du sang veineux.</i>	. . .	Lapin 52-B, survit.
— — — artériel.	. . .	— 55-B, —
<i>Hématies du sang veineux.</i>	. . . .	— 53-B, —
— — — artériel.	. . . .	— 54-B, —
<i>Sérum sang carotidien</i>	. . . . .	— 59-B, —

Cette expérience complète les précédentes et montre que le virus ne peut être décelé ni dans le sang total, ni dans les divers éléments constitutifs du sang artériel ou du sang veineux (provenant directement du cerveau).

b) VIRULENCE DES GANGLIONS RACHIDIENS. — Il a été démontré (Levaditi et Harvier) que chez les lapins infectés par voie céré-

brale, la moelle épinière contient le virus; en est-il de même des ganglions intervertébraux ?

EXPÉRIENCE. — On prélève trois ganglions spinaux (région lombaire) chez le lapin 83-M, mort d'encéphalite par infection cérébrale. Ils sont triturés, puis injectés dans le cerveau du lapin 40-M. Celui-ci survit.

*Il ne semble donc pas que le germe existe en quantité appréciable dans les ganglions spinaux* (on sait que ces ganglions sont constamment virulents dans la rage et la poliomyélite expérimentales).

c) VIRULENCE DES GANGLIONS LYMPHATIQUES. — Le virus de la poliomyélite a pu être décelé dans les ganglions lymphatiques des singes infectés expérimentalement (Leiner et Wiesner), ainsi que dans l'amygdale d'un enfant mort de poliomyélite, chez lequel la maladie s'était accompagnée d'angine (Levaditi et Landsteiner). Peut-on retrouver le germe de l'encéphalite dans les ganglions lymphatiques? L'expérience suivante montre que non :

EXPÉRIENCE. — Le lapin 49 est sacrifié à la période préagonique d'une encéphalite provoquée par injection de virus dans le cerveau. On prélève quelques fragments de ganglions mésentériques, que l'on place dans de la glycérine stérilisée; ils servent à faire une émulsion que l'on injecte dans le cerveau du lapin 7-4; celui-ci survit, sans avoir présenté de troubles apparents.

d) VIRULENCE DES GLANDES SALIVAIRES. — A la suite de nos premières expériences, nous avons conclu dans notre précédent Mémoire que « *les glandes salivaires ne jouent pas un rôle important ni comme porte d'entrée, ni comme voie d'élimination du germe de l'encéphalite* ». Cette conclusion était en contradiction avec celle que Netter s'était cru autorisé à formuler; en se basant sur de simples analogies. Nous n'avions aucun intérêt à soutenir la thèse contraire, si nos expériences ne nous y obligeaient pas. Quelles que soient les analogies entre le virus de l'encéphalite et celui de la rage, analogies sur lesquelles Netter a insisté dans sa conférence au Corps médical des domaines de la Sarre (1), elles ne suffisent pas pour affirmer l'existence du microbe de la maladie de v. Eco-

(1) NETTER. *La Presse Médicale*, 1920, n° 20, 7 avril, p. 493.

nomo dans la glande salivaire ou dans la salive; la confirmation expérimentale est nécessaire.

Or, voici que Netter, Cézari et Durand (1) apportent cette confirmation, en publiant des expériences faites avec un virus encéphalique d'origine cérébrale humaine, où l'on voit que par trois fois successivement, les glandes salivaires des lapins infectés par voie cérébrale se sont montrées virulentes pour d'autres animaux neufs (après filtration à travers une bougie Berkefeld V).

Nous avons fait antérieurement des expériences sur ce sujet, avec d'autant plus d'intérêt que l'un de nous, en collaboration avec Landsteiner (2), avait pu déceler le virus poliomyélitique dans la glande salivaire d'un singe infecté. Or *tous les résultats obtenus ont été constamment négatifs*. Netter nous ayant objecté que nous n'avions réalisé, contrairement à nos habitudes, qu'une seule expérience, nous avons apporté à la *Société de Biologie* une nouvelle série de recherches entreprises depuis la publication de sa note, et qui prouvent que ses conclusions sur la présence du virus dans les glandes salivaires sont, pour le moins, difficiles à confirmer.

Ces expériences sont au nombre de huit. Nous avons utilisé trois variétés de virus, ayant subi, tous trois, un nombre de passages importants: un virus AC, d'origine salivaire (quatre expériences), un virus Ch. provenant de sécrétions naso-pharyngées d'une malade (deux essais), notre virus fixe C, d'origine cérébrale. Nous avons relaté les détails de ces expériences dans une note spéciale (3); nous ne citerons ici que les deux premiers essais :

EXPÉRIENCE I. — 25 mai 1921. *Lapin 85-O*, inoculé par voie cérébrale avec le virus AC, mort d'encéphalite le quatrième jour. Lésions caractéristiques. Les glandes salivaires sous-maxillaire et parotides sont triturées et émulsionnées. L'émulsion, non filtrée, est inoculée dans le cerveau du *lapin 5-B*; l'animal est vivant le trente-cinquième jour.

EXPÉRIENCE II. — 25 mai 1921. *Lapin 90-O* inoculé par voie cérébrale avec le virus AC, mort le troisième jour (lésions typiques). Inoculation cérébrale des

(1) NETTER, CÉZARI et DURAND. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 14 mars 1921, 84, p. 854.

(2) LANDSTEINER et LEVADITI. *Ces Annales*, 24, 1910, p. 833.

(3) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 85, 1921, n° 24, p. 195.

glandes salivaires dans le cerveau du lapin 7-B. L'animal meurt le vingt-septième jour, mais d'infection secondaire et non d'encéphalite. Cultures du cerveau et du sang du cœur : positives. Son passage, lapin 43-S, meurt de méningite microbienne le lendemain.

Six autres expériences, disposées de façon identique, avec les virus *C. Ch* et *Ac*, sont restées également négatives.

Ces faits nouveaux, joints à ceux relatés antérieurement, nous permettent de répéter qu'il nous a été impossible de déceler le virus de l'encéphalite dans les glandes salivaires des lapins inoculés par voie cérébrale ou oculaire.

CONCLUSIONS. — *Le germe encéphalitique n'a pu être retrouvé ni dans le sang (leucocytes, hématies, sérum), ni dans les ganglions rachidiens ou lymphatiques, ni dans les glandes salivaires des animaux infectés expérimentalement.*

#### VIII. — Mode de propagation de la maladie.

Présence du virus encéphalitique dans la salive normale.

Porteurs sains de germes.

Les recherches de Strauss, Hirshfeld et Loewe (1) avaient prouvé que le virus de l'encéphalite pouvait être décelé dans les sécrétions naso-pharyngées des malades. Forts de ces données, auxquelles nous avons ajouté la démonstration expérimentale de la transmissibilité de l'infection par la muqueuse nasale préalablement altérée, nous avons conclu dans notre premier Mémoire que : *le naso-pharynx constitue pour l'encéphalite, comme pour la poliomyélite, la principale, sinon l'unique source de contagion, par conséquent, le foyer microbien qu'il faut éteindre, si l'on désire réaliser une prophylaxie efficace.*

A cette question du rôle du naso-pharynx comme réceptacle de virus, se rattache intimement celle des porteurs de germes. L'analogie entre la maladie de Heine-Medin et celle de v. Economo est si frappante que, dès les premières études concernant cette dernière maladie, on pouvait prévoir que la belle découverte, faite par Wickman dans le domaine de la poliomyélite, trouverait son application dans celui de l'encéphalite.

(1) STRAUSS, HIRSHFELD et LOEWE. *New York med. Journ.*, 3 mai 1919, p. 772; *Journ. of infect. Diseases*, novembre 1919, p. 370.



Les formes frustes, et surtout les porteurs sains, devaient assurer, dans la grande majorité des cas, l'extension épidémique de l'infection. L'hypothèse fut nettement formulée par Netter (1), qui chercha à l'étayer sur les analogies auxquelles nous faisons allusion plus haut, et aussi sur des observations cliniques. Quoique ces observations (au nombre de trois) soient loin d'être probantes, car elles ont été recueillies dans des milieux urbains, où les modes de contagion sont multiples et complexes (2), elles n'en constituent pas moins l'unique présomption en faveur de l'existence des porteurs de germes encéphalitiques, avant le fait précis dont il sera question dans ce chapitre.

Dès mai 1920, Levaditi, Brouardel et Forestier (3) s'exprimaient ainsi à propos d'un cas d'encéphalite myoclonique de forme atypique (*fruste*) examiné par eux :

« Nous sommes enclins à admettre que chez l'homme l'encéphalite est, en réalité, une infection généralisée, due à un virus dont la localisation sur le système nerveux central n'est pas forcément obligatoire. Nous croyons qu'il y a lieu d'envisager l'existence de *formes de transition* entre les cas où le névraxe n'est pas touché et ceux où les manifestations pédonculaires sont intenses. L'observation étudiée par nous est un exemple de ces types morbides où les phénomènes infectieux, septicémiques, l'emportent sur les troubles nerveux. Ceci n'est pas sans offrir des analogies avec ce qui se passe dans la poliomyélite, où les enquêtes épidémiologiques montrent que dans certaines familles apparaissent, à côté des formes typiques de paralysie infantile, une méningite sans atteinte des centres nerveux, ou une simple poussée fébrile avec ou sans troubles gastro-intestinaux (cas abortif de Wickman). Dans l'encéphalite léthargique, comme dans la maladie de Heine-Medin, ce sont très probablement ces formes abortives (pseudo-grippales), plus ou moins septicémiques (et aussi les

(1) NETTER, Rapport sur l'étiologie et la prophylaxie de l'encéphalite léthargique. *Bull. de l'Acad. de Méd.*, séance du 8 mars et du 12 avril 1921.

(2) Cette objection ne saurait s'adresser aux constatations faites par Wickman au cours des épidémies de poliomyélite qui sévissaient en Suède ; elles avaient été recueillies dans les petites paroisses suédoises, dans des conditions qui comportaient une précision vraiment admirable.

(3) BROUARDEL, LEVADITI et FORESTIER. *Soc. méd. des Hôp.*, séance du 5 mai 1920.

*sujets bien portants, porteurs de germes*) qui assurent la diffusion de la maladie. »

Cette manière d'envisager la propagation de l'encéphalite a été récemment admise et démontrée par Kling (1).

Cet auteur vient d'entreprendre une enquête épidémiologique dans la province de Wilhelmine, sise à l'extrême nord de la Suède (Laponie). Profitant de la grande morbidité de l'encéphalite dans cette province, ainsi que de la situation géographique propice, il établit que l'extension de l'infection, qui s'est effectuée avec une grande rapidité (en deux mois), fut assurée surtout par les formes frustes, et très probablement aussi par les porteurs de germes. Ces formes frustes étaient des cas d'affections catarrhales avec fièvre, maux de tête, douleurs rhumatoïdes sans symptômes cérébraux, et des troubles gastro-intestinaux.

La même opinion fut partagée par Dopter (2), qui a enregistré une observation analogue, et par Achard (3).

Tel était l'état de la question des porteurs de germes lorsque, dans une note présentée à la *Société de Biologie* (4), le 7 mai 1921, nous annoncions la découverte, dans la salive de sujets absolument bien portants et n'ayant jamais eu d'encéphalite, d'un virus absolument identique à celui de la maladie de v. Economo. La démonstration expérimentale de l'existence de porteurs sains de germes était ainsi donnée. Nous consacrons le présent chapitre à l'étude de cette question.

#### a) *Virus salivaire kératogène.*

L'inoculation par scarification de la cornée du lapin, de salive provenant de sujets sains, n'ayant jamais eu d'encéphalite, reste sans effet, ou bien engendre une kérato-conjonctivite comparable à celle provoquée par le virus encéphalitique d'origine cérébrale.

EXPÉRIENCE I. — Le 2 mai 1921, on inocule par scarification à la cornée droite

(1) KLING, DAVIDE et LILJENQUIST. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, 84, p. 521.

(2) DOPTEP, Discussion à propos de la note de KLING. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, 84, p. 523 ; *Acad. de Méd.*, séance d'avril 1921.

(3) ACHARD, Même discussion.

(4) LEVADITI, HARVIER et NICOLAU. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1921, 84, p. 817.

(badigeonnage avec un tampon imbibé de salive mixte fraîche), les lapins 80-A, 82-A et 84-A.

Le premier reçoit la salive de *Li...*, le second celle de *Ma...*, le troisième la salive de *Ni...*, tous sujets bien portants, âgés de trente-huit ans, de dix-sept ans et de vingt-six ans, n'ayant jamais eu d'encéphalite. *Aucune réaction locale les jours suivants.*

EXPÉRIENCE II. — *Type de salive kératogène.* — Le lapin 41-O est inoculé de la même manière avec la salive de *Ac*, sujet bien portant, n'ayant jamais eu d'encéphalite, mais *ayant été en contact à plusieurs reprises avec des encéphalitiques.* Déjà le lendemain, on constate une opacité de la cornée le long des stries de scarification et une légère sécrétion conjonctivale. Kératite généralisée le surlendemain, qui s'accroît de plus en plus. La cornée s'ulcère le treizième jour (suppuration du sac conjonctival, œil collé). Le vingt-troisième jour les phénomènes aigus rétrocedent. La cornée se vascularise. Guérison presque complète le trente-septième jour. L'animal survit, sans montrer de troubles indiquant une généralisation quelconque de la maladie.

26 inoculations semblables ont été pratiquées par nous avec des salives provenant de sujets bien portants appartenant à des milieux divers (hôpital, laboratoire, familles). Ces sujets ont été au nombre de 13. De ces 26 inoculations, 5 sont restées totalement négatives, 21 ont été suivies de kérato-conjonctivites plus ou moins accentuées, ce qui donne *un pourcentage de 80 p. 100* comme résultats positifs.

Ces expériences prouvent que *certaines salives mixtes, provenant de sujets sains, engendrent chez le lapin une pustule de la cornée, accompagnée de kérato-conjonctivite, absolument semblable macroscopiquement et microscopiquement à la pustule cornéenne encéphalitique.*

\* ,

*Quelle est la nature de ce virus salivaire kératogène ?*

*L'action kératogène de la salive n'est pas due aux divers microbes cultivables que renferme cette salive.*

EXPÉRIENCE. — Les salives de *La...* et de *Is...* sont cultivées sur gélose inclinée, sur bouillon et sur gélose de Veillon. L'examen des cultures, pratiquée quarante-huit heures après, décèle la présence de staphylocoques, de streptocoques, du *Micrococcus catarrhalis* et de diplocoques prenant le Gram. Chacune des salives est inoculée à la cornée d'un lapin : l'inoculation est suivie de kérato-conjonctivite. D'autre part, on fait un mélange de cultures, pour chaque cas, et on l'inocule par le même procédé à la cornée des lapins 10-O et 3-O : *légère conjonctivite et irritation de l'œil, mais absence de toute trace de kératite.*

*Cette action kératogène n'est pas attribuable non plus aux spirilles, ni aux spirochètes de la bouche. En effet, ni l'examen des frottis (à l'ultra-microscope et après une coloration au Giemsa), ni celui des coupes de cornée imprégnées à l'argent, n'ont révélé la présence de spirilles ou de spirochètes, quel que soit le moment où cet examen ait été pratiqué.*

*La kératite salivaire est provoquée par un virus qui se conserve dans la glycérine et filtre à travers les bougies en porcelaine.*

EXPÉRIENCE. — a) **Conservation dans la glycérine.** Salive de *Ac*, centrifugée fortement. Le liquide clair surnageant est dilué de moitié avec de la glycérine au tiers. Le dépôt de centrifugation, qui contient de nombreuses cellules épithéliales de la bouche, de rares leucocytes, des microbes variés et des spirilles, est suspendu dans 3 cent. cubes de glycérine au tiers. Les deux mélanges sont conservés pendant trois jours à la glacière. A ce moment, le lapin 23-0c est inoculé à la cornée, avec le dépôt de centrifugation, le lapin 19-0c avec le liquide surnageant. Le premier montre une véritable kératite légère, qui guérit le sixième jour; le second fait de la kérato-conjonctivite, qui disparaît sans laisser de traces, le neuvième jour.

b) **Filtrabilité.** — Salive mixte de *La...* Une partie est inoculée telle que, à la cornée du lapin 76-M: kératite intense. Une autre partie est diluée de moitié avec de l'eau salée et fortement centrifugée. Le liquide surnageant est centrifugé à nouveau, puis filtré sur bougie Chamberland I (filtrat stérile). Le filtrat est inoculé par scarification à la cornée du lapin 100-*Ac*. Le lendemain, kératite centrale et conjonctivite; la lésion s'accroît le deuxième jour (suppuration), la cornée s'ulcère, puis se vascularise. Guérison presque complète le vingtième jour.

Même résultat dans une seconde expérience, disposée de la même manière, avec la salive de *Ac*.

Le virus ne provient pas de la salive même, sécrétée par la glande salivaire, ainsi que le prouve l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE. — **Cathétérisme du canal de Sténon.** On cathétérise, à l'aide d'une petite sonde souple, le canal de Sténon chez *Ac...*, sujet bien portant. On obtient ainsi une petite quantité de salive claire, que l'on cueille aseptiquement. Elle sert à scarifier la cornée droite du lapin 100-0. La salive mixte du même sujet, contenant des cellules épithéliales de la bouche, de rares leucocytes et des bactéries, est employée à scarifier la cornée droite du lapin 99-0. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant (voir p. 101).

Cette expérience montre que le virus salivaire kératogène existe dans la salive mixte (qui renferme en plus de la sécrétion des glandes salivaires, des cellules épithéliales buccales, de rares leucocytes, des microbes et des spirochètes), et non pas dans la salive obtenue directement de la parotide, par cathétérisme du canal de Sténon.

DATES	SALIVE MIXTE	SALIVE OBTENUE PAR CATHÉTÉRISME
	LAPIN 99-0, inoculation le 24 mai 1921	LAPIN 100-0, inoculation le 24 mai 1921
25 mai.	Légère sécrétion . . . . .	Aucune réaction locale.
26 —	Kératite +++++, sécrétion, pus.	Id.
29 —	Kératite +++++, suppuration. .	Id.
2 juin.	Id.	Id.
5 —	Id.	Id.
7 —	Id.	Id.

*Ce virus paraît vivre au contact des éléments figurés de la salive totale, principalement des épithéliums de la bouche, qui constituent la grande majorité de ces éléments. En effet, lorsqu'on centrifuge fortement la salive mixte, et que l'on recueille le dépôt de centrifugation, on constate que ce dépôt est aussi virulent que la salive totale, même après lavage préalable.*

EXPÉRIENCE. — *Salive de La...* centrifugée longuement. Le dépôt de centrifugation contient de très nombreuses cellules épithéliales plates, des bactéries (staphylocoques, streptocoques), des spirilles et des spirochètes; *il ne contient pas de leucocytes.* Lavage du dépôt à l'eau salée isotonique et nouvelle centrifugation. Le dépôt est inoculé par scarification à la cornée du lapin 97-M. Kérato-conjonctivite dès le lendemain. Le troisième jour, kératite intense, suppuration du sac conjonctival. Pustule cornéenne le neuvième jour. La cornée se vascularise le vingtième jour. L'animal survit.

Cette expérience, répétée à plusieurs reprises, a toujours fourni le même résultat.

(A suivre.)



## LÉGENDES DES PLANCHES

### PLANCHE I

FIG. 1, A à K. — *Neurocorps encéphalitiques*. Cerveau de lapin « zone élective ».

— Fig. A: *p*, protoplasma de la cellule nerveuse; *m*, noyau de mononucléaire; *n*, noyau de la cellule nerveuse; *e*, corpuscule entouré d'une vacuole claire. — Fig. B: *n*, noyau de la cellule nerveuse; *p*, protoplasma; *e*, neurocorps, entouré d'un halo clair. — Fig. C: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *e*, petits neurocorps. — Fig. D: *p*, protoplasma, contenant un neurocorps *co*; *n*, noyau; *c*, neurocorps. — Fig. E: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *e*, très gros neurocorps, entouré d'un halo clair; *co*, neurocorps plus petit. — Fig. F: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *c*, neurocorps paraissant offrir une structure interne; *co*, neurocorps en bissac. — Fig. G: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *e*, neurocorps volumineux, à structure aréolaire; *co*, petit neurocorps. — Fig. H: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *g*, petits neurocorps. — Fig. I: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *co*, neurocorps foncé; *cr*, petits neurocorps. — Fig. J: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *co*, neurocorps volumineux; *cr*, double neurocorps contenu dans une vacuole. — Fig. K: *p*, protoplasma; *n*, noyau; *cr*, neurocorps volumineux; *co*, tout petit neurocorps.

Coloration au Mann. Gross.: 1/1.000.

FIG. 2. — *Coupe de cerveau du lapin 18-B; virus encéphalitique et anesthésie au chloral*; *po*, polynucléaire karyolysé dans un foyer d'encéphalite; *v*, vaisseau contenant des hématies (*h*) et entouré d'un manchon périvasculaire à mononucléaires (*n*) et polynucléaires (*p*).

Coloration au bleu de polychrome-éosine-orange. Gross.: 600/1.

FIG. 3. — *Coupe de cerveau du lapin 51-Ac, mort d'encéphalite provoquée par le virus salivaire du porteur Ac*; *m*, pie-mère infiltrée par des mononucléaires; *v*, vaisseau entouré d'un manchon périvasculaire; *e*, petit foyer d'encéphalite.

Coloration à l'hématoxiline-éosine-orange. Gross.: 100/1.

FIG. 4. — *Coupe de cornée atteinte de kératite encéphalitique*; *e*, épithélium de surface, avec noyaux allongés (*r*) dont les nucléoles (*s*) sont colorés en rouge; *co*, *cv*, cellule épithéliale avec noyau *n* entouré d'une vacuole et dont les nucléoles sont teintés en rouge.

Coloration au Mann. Gross.: 1.000/1.

FIG. 5. — *Coupe de cerveau du lapin 18-B; virus encéphalitique et anesthésie au chloral*; *h*, hémisphères cérébraux; *m*, *s*, méninges infiltrées par des polynucléaires; *v*, vaisseau.

Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 40/1.

FIG. 6. — *Encéphalite à polynucléaires chez le lapin 82-B, mort le troisième jour*; *m*, méninges infiltrées par des polynucléaires en grande partie karyolysés; *v*, vaisseau; *c*, substance cérébrale montrant un foyer d'encéphalite aiguë; *p*, polynucléaire.

FIG. 7. — *Coupe de cerveau du lapin 82-B, mort d'encéphalite précoce* (le quatrième jour); *me*, méninges envahies par les polynucléaires; *v*, vaisseau; *c*, cortex cérébral; *m*, vaisseau cérébral entouré de manchon périvasculaire. Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 43/1.

FIG. 8. — *Coupe de cerveau du lapin 11-M. Lésions cellulaires de la zone élective*; *c*, cellule nerveuse à noyau altéré; *n*, amas de polynucléaires karyolysés autour d'une cellule nerveuse (*neuronophagie*); *k*, polynucléaire.

FIG. 9. — *Coupe de cerveau du lapin 11-M. Lésions cellulaires de la zone élective*; *c*, cellule nerveuse à noyau altéré; *n*, cellule nerveuse envahie par les polynucléaires; *k*, polynucléaire à noyau karyolysé; *p*, polynucléaire.

FIG. 10. — *Coupe du cerveau du lapin 11-M. Lésions cellulaires de la zone élective*; *c*, cellule nerveuse à noyau altéré; *p*, polynucléaires dans l'espace péricellulaire.

Coloration au bleu de Unna-éosine-safran. Gross.: 520/1.

FIG. 11. — *Coupe de cerveau du lapin 11-M* (inoculation intracérébrale); *m*, méninge; *c*, cerveau; *v*, vaisseau; *p*, encéphalite à polynucléaires; *ze*, zone élective.

Coloration au bleu de Unna-éosine-safran. Gross.: 35/1.

## PLANCHE II

FIG. 1. — *Coupe de cerveau du lapin 24-Bc (vaccine cérébrale)*; *s*, méninges du septum; *v*, vaisseau; *c*, cerveau; *m*, vaisseau cérébral entouré d'un manchon.

Coloration à l'hématéine-éosine. Gross.: 50/1.

FIG. 2. — *Coupe de cerveau du lapin 24-Bc (vaccine cérébrale)*; *m*, pie-mère infiltrée par des mononucléaires, *c*, cerveau; *v*, vaisseau; *i*, infiltration mononucléaire des méninges.

Même coloration, même grossissement.

FIG. 3. — *Kératite salivaire chez le lapin 51-Ac. Coupe de cornée*; *c*, épithélium de recouvrement; *i*, infiltration de la cornée par des polynucléaires; *e*, exsudat dans la chambre antérieure (*ch*); *p*, processus ciliaire.

Même coloration. Gross.: 43/1.

FIG. 4. — *Lésions des méninges dans la vaccine cérébrale (lapin 50-Bc)*; *c*, cortex cérébral; *p*, polynucléaire; *v*, vaisseau cortical entouré d'un manchon à mononucléaires; *l*, *m*, méningite à mononucléaire; *e*, cellules mononucléaires à protoplasma granuleux et vacuolaire (*o*), situées à la limite entre la pie-mère et l'écorce cérébrale.

Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 600/1.

FIG. 5. — *Kératite salivaire (virus du porteur Ac), lapin 51-Ac*; *e*, épithélium de surface; *p*, polynucléaire; *c*, cellule épithéliale dont le noyau, en semilune, est limité par une vacuole protoplasmique; *k*, cellule épithéliale en karyokynèse.

Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 700/1.

FIG. 6. — *Dure-mère de vaccine cérébrale (lapin 24-Bc)*; *co*, tissu conjonctif contenant une *cellule géante (c)* avec de multiples noyaux (*n*).

Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 550/1.

FIG. 7. — *Coupe de méninge. Vaccine cérébrale (lapin 50-Bc)*; *v*, vaisseau; *m*, gros mononucléaire; *n*, noyau de gros mononucléaire, avec *no*, nucléole.

Coloration au Mann. Gross.: 600/1.

FIG. 8. — *Coupe de cerveau du lapin 18-B : virus encéphalitique et anesthésie au chloral*; *v*, vaisseau; *c*, substance cérébrale; *s*, septum, avec *k*, infiltration par des polynucléaires à noyaux karyolysés; *m*, infiltration par des mononucléaires.

Coloration au bleu de Unna-éosine-safran. Gross.: 600/1.

FIG. 9. — *Kératite encéphalitique (lapin 32-O)*; *i*, infiltration par des polynucléaires et ulcération de la cornée; *v*, vaisseau; *m*, lames cornéennes avec infiltration à mononucléaires.

Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 100/1.

FIG. 10. — *Lésions de la dure-mère; vaccine cérébrale (lapin 24-Bc)*; *c*, cortex cérébral; *d*, dure-mère; *a*, infiltration de la dure-mère au voisinage de la pie-mère; *h*, foyers hémorragiques.

Coloration à l'hématoxyline-éosine. Gross.: 80/1.

Le Gérant : G. MASSON.



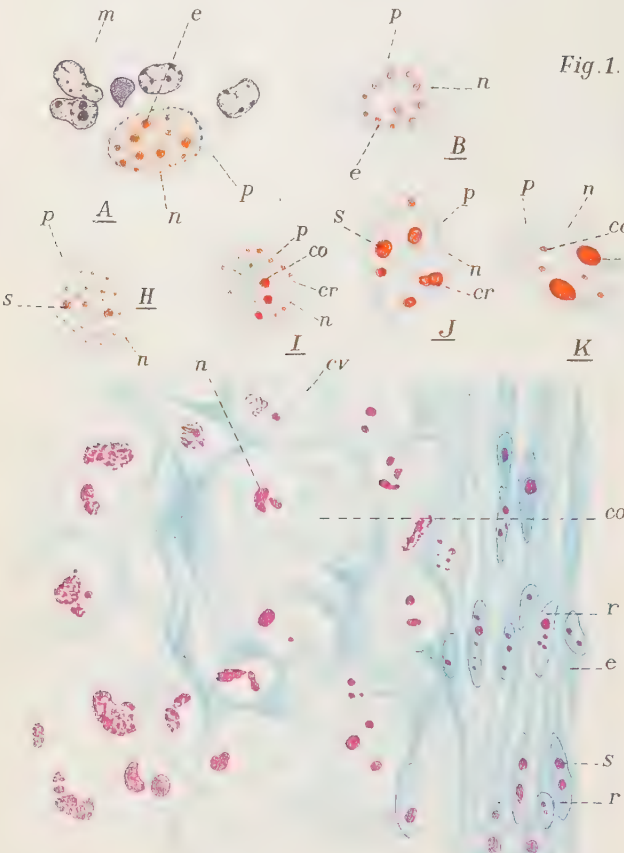


Fig. 1.

Fig. 3.

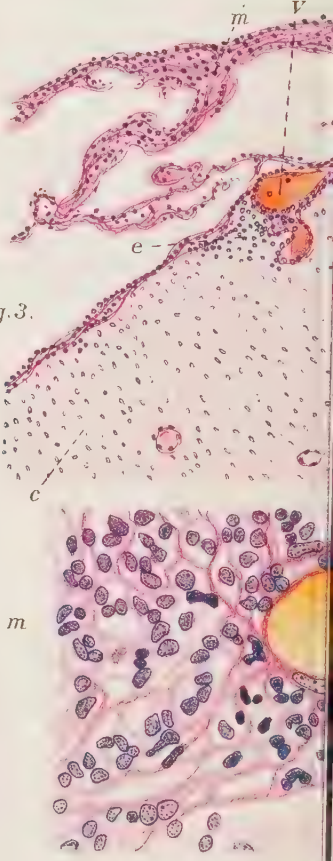


Fig. 6.

Fig. 7.

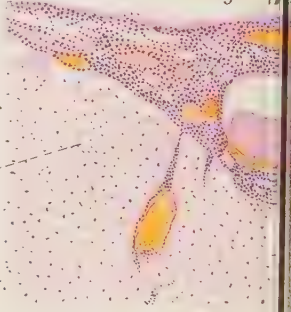
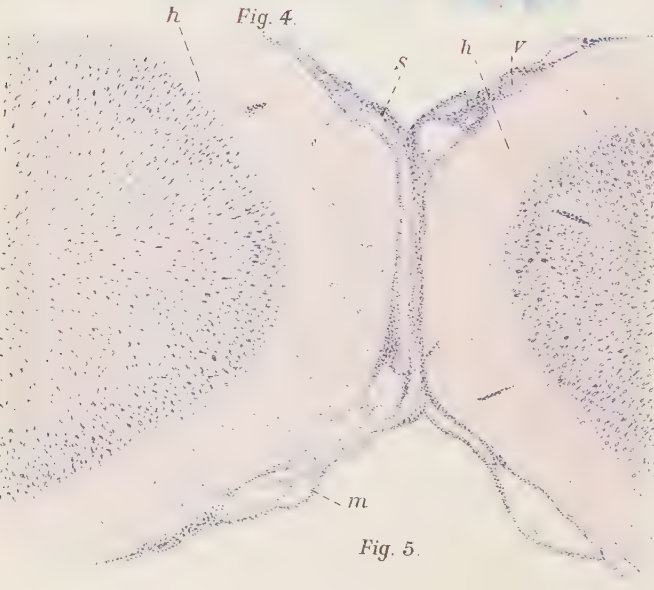
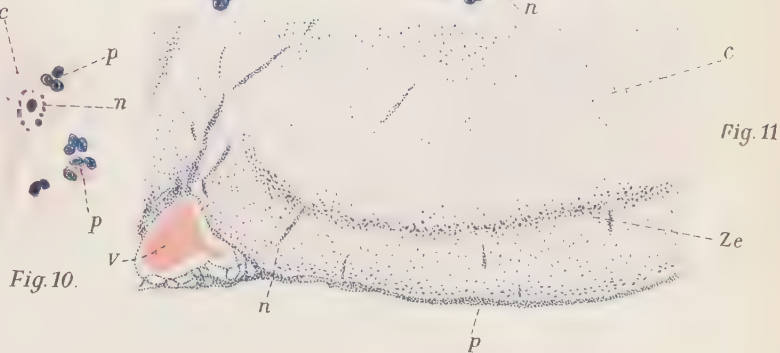
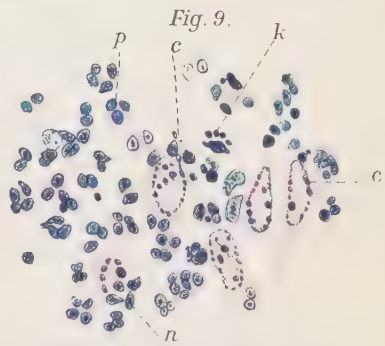
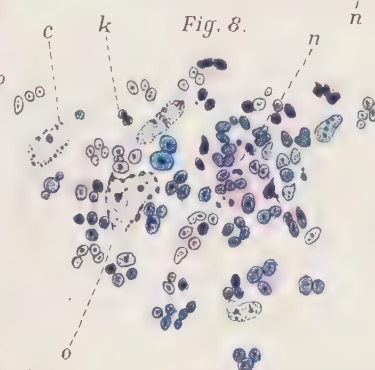
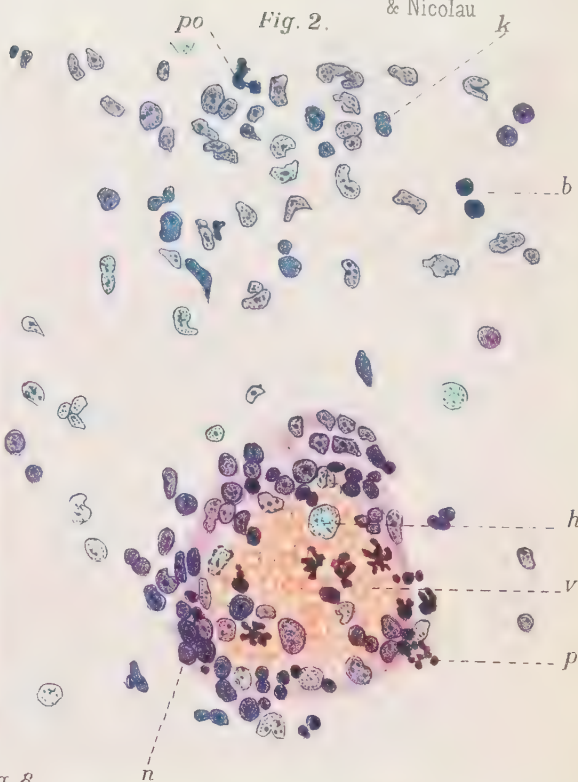
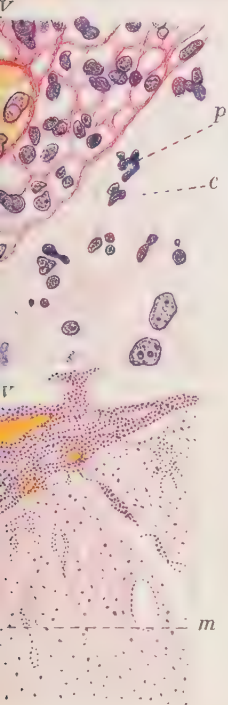
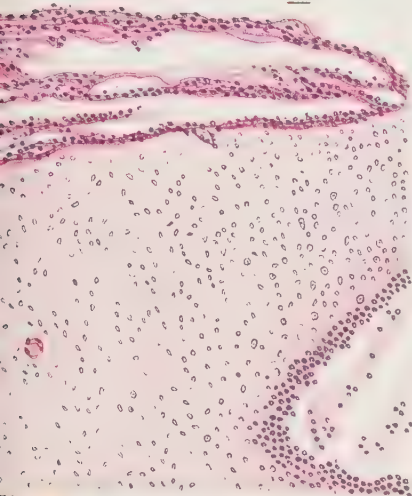
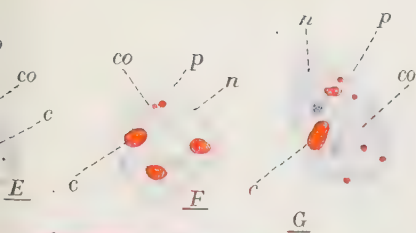


Fig. 4.

Fig. 5.











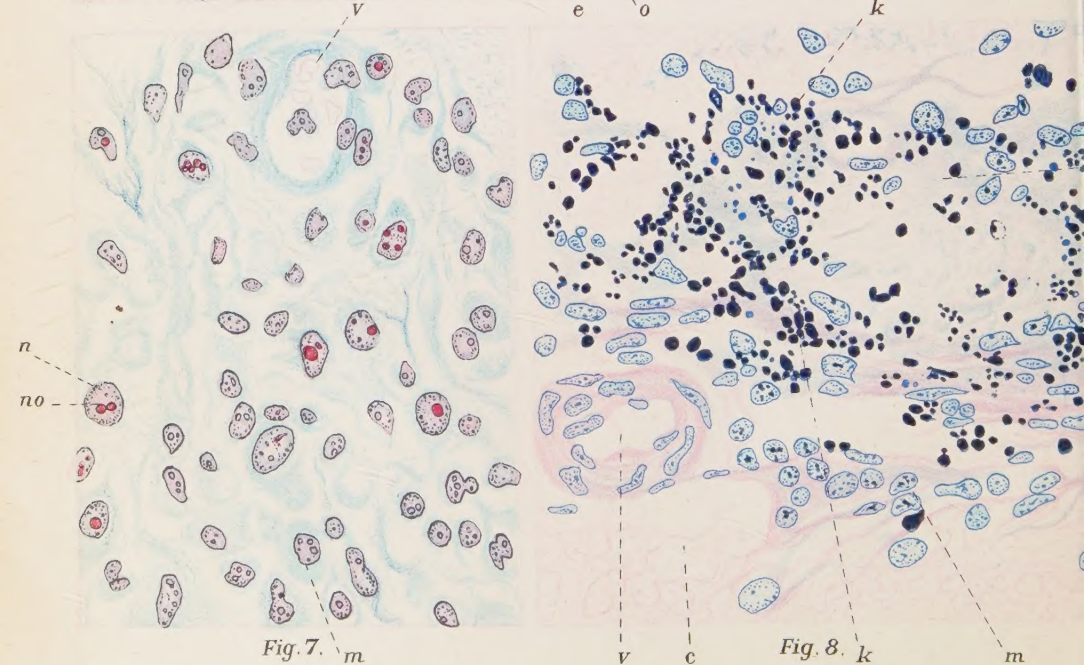
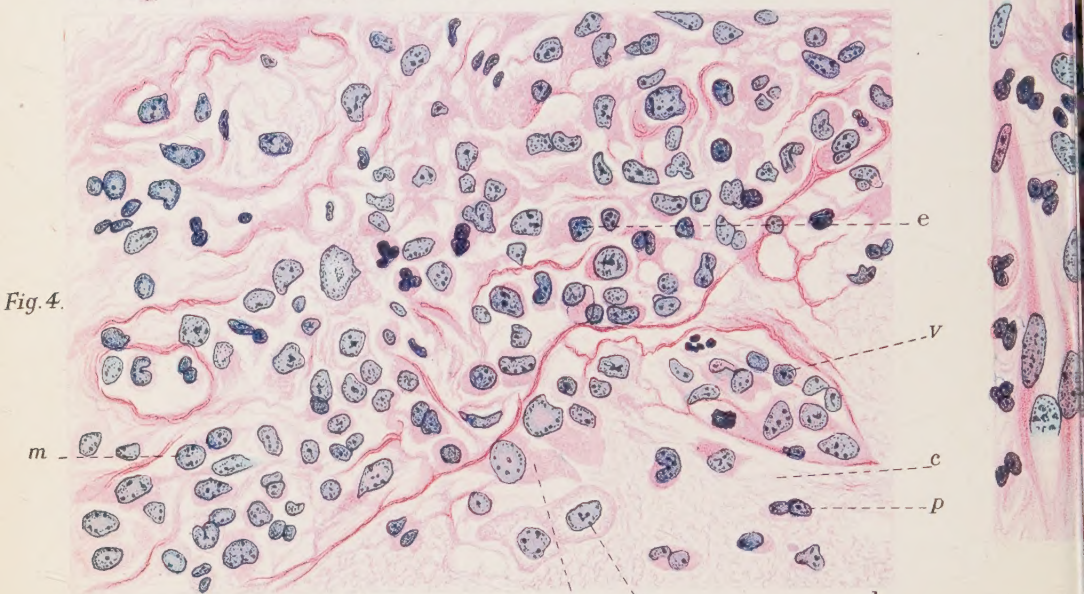
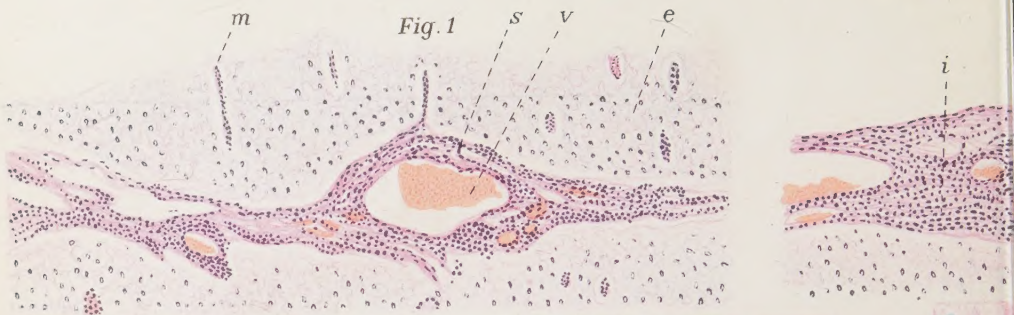




Fig. 2.

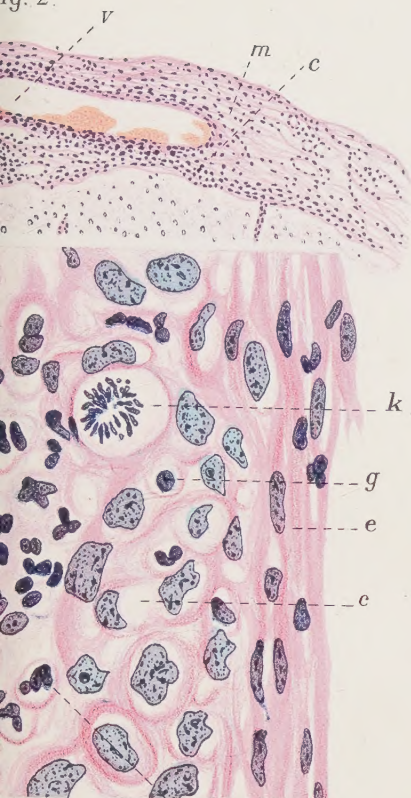


Fig. 5.

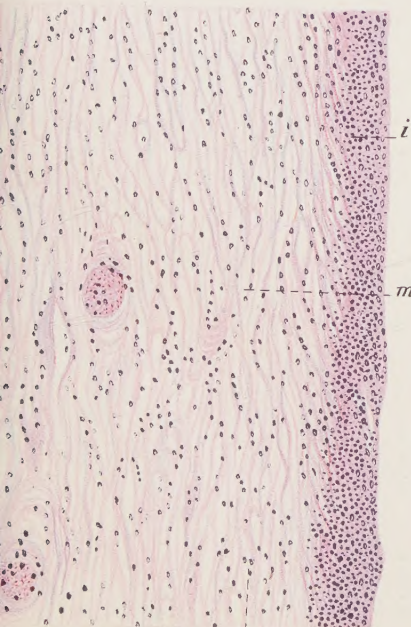


Fig. 9.

Fig. 3.

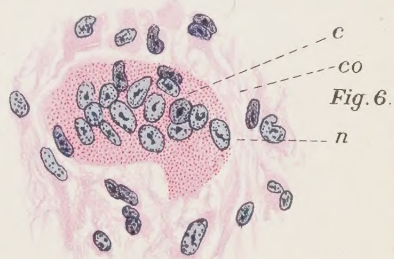


Fig. 6.



Fig. 10.



